

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges Jacques CANETTI

Né le 23 Janvier 1911, à ROUSSE (Bulgarie)

Les
Reinfections tuberculeuses latentes
du poumon

Etude anatomo-pathologique, bactériologique
et pathogénique des lésions tuberculeuses abortives
autres que de primo-infection

Travail du Service du Docteur AMEUILLE (Hôpital Cochin)
et du Laboratoire de Recherches sur la Tuberculose
à l'Institut Pasteur (Laboratoire du Docteur SAENZ)

Président : M. TROISIER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

**LES RÉINFECTIONS TUBERCULEUSES LATENTES
DU POUMON**

DU MEME AUTEUR

- DE L'ORIGINE DES CICATRICES NON TUBERCULEUSES DU POUMON. *Annales d'Anatomie Pathologique*, 14, 1937, p. 863-866.
- ETUDE CRITIQUE DES DONNÉES ANATOMIQUES ACTUELLES SUR LA PRIMO-INFECTION PULMONAIRE. *Revue de Médecine*, 1938, p. 138-157.
- OBLITÉRATION LATENTE DE L'ARTÈRE PULMONAIRE CHEZ UN TUBERCULEUX ATTEINT DE PHLÉBITES MULTIPLES (en collaboration avec P. Ameuille et J.-J. Meyer). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 11 mars 1938.
- SUR LA SIMILITUDE DES LÉSIONS DE PRIMO-INFECTION PULMONAIRE DANS LA TUBERCULOSE HUMAINE ET DANS LA TUBERCULOSE SPONTANÉE DU COBAYE (en collaboration avec A. Saenz). *C. R. Soc. Biol.*, 127, 1938, p. 661-663.
- LES RÉINFECTIONS TUBERCULEUSES ABORTIVES DU POUMON (en collaboration avec P. Ameuille et A. Saenz). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, séance du 8 avril.
- SUR LA VIRULENCE DE CICATRICES TUBERCULEUSES PULMONAIRES, DE GANGLIONS BRONCHO-MÉDIASTINAUX ET DE FRAGMENTS DE POUMONS SAINS (en collaboration avec A. Saenz). *C. R. Soc. Biol.*, 128, 1938, p. 829-832.
- PNEUMONIE ET COLLAPSUS PULMONAIRE (en collaboration avec P. Ameuille). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, séance du 14 octobre.
- UN NOUVEAU CAS DE MALADIE DE BESNIER-BOECK-SCHAUMANN A FORME GANGLIO-PULMONAIRE (en collaboration avec Ch. Lejard). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, séance du 21 octobre.
- CARACTÈRES D'UNE SOUCHE DE BACILLES TUBERCULEUX TRÈS ATTÉNUÉE, DE TYPE HUMAIN, ISOLÉE A DEUX REPRISES D'UN CAS DE LUPUS DE L'OREILLE (en collaboration avec A. Saenz et H. Brocard). *C. R. Soc. Biologie*, 129, 1938, p. 201-204.
- CARACTÈRES DIFFÉRENTIELS DES LÉSIONS PULMONAIRES PRODUITES CHEZ LE LAPIN PAR INJECTION INTRA-TESTICULAIRE DE BACILLES BOVINS OU HUMAINS MORTS, ENROBÉS DANS L'HUILE DE VASELINE (en collaboration avec A. Saenz). *C. R. Soc. Biol.*, 129, 1938, p. 922-924.
- ADÉNOPATHIE CASÉEUSE MÉDIASTINALE DE RÉINFECTION CHEZ L'ADULTE (en collaboration avec P. Ameuille et A. Bellin). *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, séance du 13 mars.
- DISPERSION BACILLAIRE CHEZ LES TUBERCULEUX PULMONAIRES ET CHEZ LES SUJETS TUBERCULISÉS (en collaboration avec A. Saenz). *C. R. Soc. Biologie*, 130, 1939.
- RECHERCHES SUR LE SORT DU BACILLE DE KOCH CHEZ LES SUJETS CLINIQUEMENT NON TUBERCULEUX (en collaboration avec A. Saenz). *Annales de l'Institut Pasteur*, 62, 1939, p. 361-406.
- LÉSIONS ET TROUBLES MORBIDES SINGULIERS ENGENDRÉS PAR LE BACILLE TUBERCULEUX MORT, ENROBÉ DANS L'HUILE DE VASELINE (en collaboration avec A. Saenz). *Presse Médicale*, avril 1939,

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1939

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Georges Jacques CANETTI

Né le 23 Janvier 1911, à ROUSSE (Bulgarie)

Les

Reinfections tuberculeuses latentes du poumon

Etude anatomo-pathologique, bactériologique
et pathogénique des lésions tuberculeuses abortives
autres que de primo-infection

Travail du Service du Docteur AMEUILLE (Hôpital Cochin)
et du Laboratoire de Recherches sur la Tuberculose
à l'Institut Pasteur (Laboratoire du Docteur SAENZ)

Président : M. TROISIER, professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1939

I. — Professeurs

Anatomie	
Physiologie	
Physique médicale	
Chimie médicale	
Bactériologie	
Parasitologie et histoire naturelle médicale	
Pathologie médicale et générale	
Pathologie médicale	
Pathologie chirurgicale	
Anatomie pathologique	
Histologie	
Pharmacologie et matière médicale	
Thérapeutique	
Hygiène et médecine préventive	
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Pathologie expérimentale et comparée	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	
Clinique des maladies du système nerveux	
Clinique des maladies infectieuses	
Clinique chirurgicale	
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	
Clinique thérapeutique médicale	
Clinique oto-rhino-laryngologique	
Clinique thérapeutique chirurgicale	
Clinique propédeutique	
Clinique de la Tuberculose	
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	
Clinique de neuro-chirurgie	
Clinique cardiologie	
Assistance médico-sociale	

Professeurs sans chaire

MM.	
ROUVIERE.	
Léon BINET.	
STROHL.	
POLONOVSKI.	
Robert DEBRE.	
BRUMPT.	
BAUDOUIN.	
ADRAMI.	
MONDOR.	
LEROUX.	
CHAMPY.	
TIFFENEAU	
HARVIER.	
TANON.	
BALTHAZARD	
LAIGNEL.	
LAVASTINE	
RIESSINGER.	
CHIRAY.	
LOEPER.	
CARNOT.	
Marcel LABBE	
CLERC.	
LEREBOULET	
NOBECOURT.	
H. CLAUDE.	
COUGEROT.	
GUILLAIN.	
LEMIERRE.	
CUNEO.	
GOSSET.	
GREGOIRE.	
LENORMANT	
TERRIEN.	
CHEVASSU.	
LEVY-SOLAL	
COUVELAIRE.	
JEANNIN.	
MOCQUOT.	
OMBREDANNE	
RATHERY.	
LEMAITRE.	
Pierre DUVAL	
VILLARET.	
TROISIER.	
MATHIEU.	
Clovis VINCENT	
LAUBRY.	
M...	
HAZARD.	
HOVELACQUE	
MULON.	
OLIVIER.	
SANNIE.	
VERNE.	



II. — Agrégés en exercice

MM.			MM.	
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	DE GAUDART	
BARIETY	Pathologie	médicale.	D'ALLAINES ..	Pathologie chirurgicale
PENARD Henri	Pathologie	médicale.	GAYET	Physiologie.
BERNARD Et.	Pathologie	médicale.	DE GENNES ...	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.		GIROUD	Histologie.
BOULIN	Pathologie	médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.		HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
CATHALA	Pathologie	médicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
COSTE	Pathologie	médicale.	JOANNON	Hygiène.
CHEVALLIER ..	Pathologie	médicale.	LACOMME	Obstétrique.
DOGNON	Physique		LANTUEJOL ..	Obstétrique.
FUNCK-			LAROCHE Guy.	Pathologie médicale
BENTANO	Pathologie	chirurgicale.	LAVIER	Parasitologie.
FEY	Urologie.		LELONG	Pathologie médicale
GAILLARD	Parasitologie.			
GASTINEL	Bactériologie.			

MM.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 LEVY (M^{lle} J.) .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-
 DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.

MM.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.
 AGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-
 BERT. Physiologie.
 HEITZ-BOYER.. Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS .. Pathologie chirurgicale
 NEVEU-
 LEMAIRE.. Parasitologie.
 LE LORIER... Obstétrique.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale
 VAUDESCAL ... Obstétrique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE..
 AUBERTIN
 BRULE
 CHABROL
 DONZELOT ...
 DUVOIR
 LIAN
 PASTEUR- VAL-
 LERY-RADOT..
 SEZARY
 } Clinique médicale

MM.
 BASSET
 BROCC
 CADENAT
 GATELLIER ...
 MOURE
 QUENU
 VELTER
 } Clinique chirurgicale
 ECALLE
 METZGER
 } Clinique obstétricale

V. — Chargés de cours

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique
 RUPPE Stomatologie.
 WEILL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MERE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN TROISIER
Professeur de Clinique de la Tuberculose

En hommage de respectueuse reconnaissance.

A MON MAÎTRE

LE DOCTEUR PIERRE AMEUILLE
Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui m'a appris que la grande bonté
ne va pas sans esprit.

A MON MAÎTRE

LE DOCTEUR ARNAULT TZANCK
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Qui m'a montré comment on met
l'humanité dans ses actes.

A MON MAÎTRE

LE DOCTEUR A. SAENZ

Chef de service à l'Institut Pasteur

Qui m'a appris que la recherche
est faite d'enthousiasme et d'audace.

AU DOCTEUR DOUADY

*Médecin-Directeur du Sanatorium des Etudiants,
à Saint-Hilaire-du-Touvet*

ET

AU DOCTEUR RENÉ COHEN

*Médecin-Directeur adjoint du Sanatorium des Etudiants,
à Saint-Hilaire-du-Touvet*

Qui m'ont montré comment on peut
rendre enviable le sort des tubercu-
leux.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage.

1930-1931	M. LE PROFESSEUR ACHARD.
1931	M. LE PROFESSEUR DELBET.
1931	M. LE PROFESSEUR ABRAMI.

Externat et Externat en premier.

1932	M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHARLES RICHET.
1932-1933	M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY-VALENSI.
	M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN-BESANÇON.
1933	M. LE PROFESSEUR CROUZON (<i>in memoriam</i>).
1933-1934	M. LE DOCTEUR AMEUILLE.
1934	M. LE DOCTEUR TZANCK.
1936	M. LE DOCTEUR NICAUD.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RAMON
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

A MONSIEUR A. BOQUET
Chef de service à l'Institut Pasteur

A MES MAÎTRES DE L'INSTITUT PASTEUR

AUX DOCTEURS DUBOIS-VERLIERE, KUDELSKI, HINAULT,

LEJARD ET LEMOINE

*Chef de Laboratoire et Médecins Assistants
à l'Hôpital Cochin*

A MADemoisELLE DARIA GRIMALDI

A MADemoisELLE SIMONE FAURY

A MES AMIS JEAN COSTE, MARCEL DANIELS, ANDRÉ FABRE,

HENRI DE LA VEGA, JACQUES VERGNET

LES RÉINFECTIONS TUBERCULEUSES LATENTES DU POUMON

CHAPITRE PREMIER

VUES GÉNÉRALES SUR LES RÉINFECTIONS TUBERCULEUSES LATENTES DU POUMON

LES PREUVES DE LEUR EXISTENCE. — COURT HISTORIQUE. —
DÉFINITION DES TERMES EMPLOYÉS. — OÙ CONDUIRA CETTE
ÉTUDE.

Lorsqu'on pratique l'autopsie d'un sujet âgé, décédé d'une affection autre que la tuberculose pulmonaire, et n'ayant même jamais, de son vivant, présenté de manifestation cliniquement reconnue de cette affection, il est rare que ses poumons ne présentent pas quelque altération tuberculeuse cicatrisée. Ce fait, entrevu de longue date, a été pleinement mis en lumière pour la première fois par NAEGELI en 1900, et de très nombreux auteurs l'ont confirmé par la suite pour les personnes avancées en âge. Il semble certain, dans les villes d'Europe Occidentale ou Centrale, qu'un sujet âgé de 50 ans ait fort peu de chances d'avoir échappé à l'infection tuberculeuse : ainsi se trouve établie, depuis plus de trente ans déjà, la notion sinon de l'universalité, du moins de la très grande fréquence de l'infection tuberculeuse du poumon cliniquement inapparente.

A l'époque où cette notion se fit jour, apparurent également les premiers travaux sur la lésion ganglio-pulmonaire initiale de l'enfance. Ces travaux ne furent d'abord que strictement anatomiques : il s'agissait de vérifier l'exactitude de

la loi de PARROT, assignant à tout foyer infantile de tuberculose ganglionnaire trachéo-bronchique, un foyer pulmonaire homologue. En France, HERVOUËT, HUTINEL et surtout KUSS, puis en Allemagne E. et H. ALBRECHT et surtout GHON, apportèrent les preuves anatomiques irréfutables de la justesse de cette loi dite de « l'adénopathie similaire », et montrèrent que, conformément à ce qu'admettait déjà PARROT, le foyer ganglionnaire était toujours secondaire au foyer pulmonaire. Mais il s'agissait simplement, dans ces travaux, de donner force de loi à cette notion de *synergie pneumo-ganglionnaire*, et nullement de faire de l'ensemble lésionnel ainsi apparu l'inéluctable commencement de toutes les tuberculoses, dussent-elles ne se déclarer que vingt ans plus tard, dussent-elles même, cliniquement, ne jamais se déclarer du tout. Ce n'est que plus tard, sous l'influence de KUSS et de LÉON BERNARD en France, de RANKE en Allemagne, que fut franchi le pas décisif et que fut formulé, avec la rigueur que l'on sait, la loi de la primo-infection : la lésion tuberculeuse pneumo-ganglionnaire de l'enfance, désormais appelée complexe primaire, devenait et l'épisode initial de toutes les tuberculoses, et le principal facteur de détermination de leur évolution ultérieure. Cette notion essentielle d'une primo-infection anatomiquement très spéciale, précédant toutes les autres manifestations de la tuberculose, et influant de manière essentielle sur le déroulement de ses épisodes, fut acceptée avec d'autant plus d'empressement qu'elle paraissait concorder pleinement avec les enseignements de l'expérimentation. Il ne s'agissait plus, dès lors, que de montrer la très grande fréquence du complexe primaire en dehors de toute tuberculose évolutive, ainsi que son siège très habituellement, mais non exclusivement pulmonaire : c'est ce que les travaux de RIBADEAU-DUMAS, DEBRÉ et ROLLAND, de PUHL, de GHON et de SCHUERMANN vinrent, entre 1913 et 1928, établir avec certitude.

Mais une regrettable confusion commença alors à régner dans beaucoup d'esprits. Il y avait, d'une part, la notion déjà ancienne de lésions tuberculeuses cicatrisées, très fréquemment trouvées chez des adultes cliniquement non tuberculeux ; il y avait, d'autre part, la notion nouvelle d'un chancre d'inoculation presque constant, et habituellement pulmonaire : quoi de plus simple que d'expliquer le premier de ces

faits par le second, et de ne voir dans les cicatrices pulmonaires que les derniers résidus du chancre, lésion précisément connue pour n'être presque jamais complètement résorbée ! On résiste difficilement à la tentation de réunir deux faits contigus par un lien causal, *et c'est ainsi que bien des médecins en sont venus à penser que les banales séquelles tuberculeuses du poumon sont dues à la cicatrisation du seul chancre d'inoculation.*

Or, les faits s'opposent radicalement à cette manière de voir. Les cicatrices décrites par NAEGELI et tous les auteurs ultérieurs siègent avant tout au sommet, à l'extrême sommet : le chancre, lui, siège partout, à l'exception justement de l'extrême sommet : la lésion initiale y est une rareté. Plus encore, le chancre d'inoculation recherché chez l'enfant est unique plus de 9 fois sur 10 : or, celles des séquelles pulmonaires de l'adulte qui, par leur siège extra-apical, pourraient prétendre au rang de cicatrices du chancre, sont souvent multiples, argument décisif contre l'origine primaire d'un certain nombre au moins d'entre elles. Enfin, s'il n'y avait de cicatrices pulmonaires que celles du chancre, on ne devrait point, puisqu'il est admis que seule la lésion de primo-infection donne d'importantes altérations ganglionnaires, trouver de séquelles tuberculeuses dans une zone pulmonaire aux lymphatiques efférents sains : or, de pareilles séquelles, on en trouve, et combien souvent.

Ainsi, la cicatrisation du chancre n'explique pas, à elle seule, toutes les séquelles tuberculeuses du poumon, et la primo-infection ne résume pas, à elle seule, toute l'histoire des épisodes pulmonaires de tuberculose latente. Au premier épisode tuberculeux que représente la primo-infection succédent, dans le courant des années, d'autres épisodes, eux aussi latents, eux aussi bénins, eux aussi distincts de toute tuberculose évolutive véritable.

Et avant même que l'anatomo-pathologiste ait à entrer en scène pour en montrer les traces, l'homme simplement doué de bon sens doit s'être pénétré de l'impossibilité de leur non-existence, à la lumière de la simple considération que voici. Au sortir de l'enfance, les $\frac{3}{4}$ des sujets des villes réagissent à la tuberculine, ont donc trouvé l'occasion d'un contact avec le bacille tuberculeux. Contact quelquefois familial, certes, mais infiniment plus souvent extra-familial et occasionnel,

c'est-à-dire accessible à tout le monde. Or, si la possibilité d'un pareil contact s'est offerte à presque tout le monde dès le premier quart de l'existence, peut-on s'imaginer un seul instant qu'aucun nouveau contact ne se reproduira pour les trois quarts restants — qui constitueront l'âge adulte, âge justement où la vie professionnelle, les déplacements, les multiples relations sociales exposent à des fréquentations autrement nombreuses et fâcheuses que celles de l'enfance ? Il est évident qu'entre 18 ans et la mort, on a infiniment plus de chances de rencontrer le bacille qu'entre la naissance et 18 ans, et de le rencontrer plusieurs fois plutôt qu'une seule. Aussi les épisodes de réinfection latente existent-ils si sûrement que si les choses étaient ainsi qu'il ne reste pas trace de leur passage, le problème serait d'expliquer cette absence de traces, et non de se demander s'il y a eu réinfection ou non.

Mais il se trouve que les réinfections laissent bien des traces. C'est à leur mise en évidence et à l'étude des problèmes qui en découlent, que le présent travail est consacré. Ce n'est d'ailleurs pas d'aujourd'hui que l'importance des réinfections abortives est entrevue, et, par certains même, clairement formulée. En France, où la clinique a depuis longtemps pris le pas sur l'anatomie pathologique, l'impulsion est précisément venue de faits cliniques, de l'observation de ces faits qui se situent à la limite de la tuberculose-infection et de la tuberculose-maladie, et que BARÉ le premier a isolés et décrits sous le nom heureux de *tuberculose abortive*. La connaissance de ces faits a lentement fait son chemin. Admis et précisés sur le plan anatomique par LETULLE, qui a laissé de si éloquents pages sur la pneumonie ardoisée, ils se trouvent déjà concernés par l'étude de M. SERGENT sur les pleurites apicales, celle de LÉON BERNARD sur les scléroses pulmonaires non évolutives, celle de MM. BEZANÇON et BRAUN sur la tuberculose torpide de la trame pulmonaire. C'est cependant à notre maître, M. AMEUILLE, que l'on doit les études les plus systématiques en ce domaine, le plus constant et inquiet souci des possibilités considérables ouvertes par cette voie. Avec ses collaborateurs E. et Ch. KUDELSKI et avec P. SIFFLET, M. AMEUILLE donne au cadre de la tuberculose abortive toute son importance, qui est énorme. Il montre que viennent d'abord s'inscrire là certains épisodes tuberculeux passagers, banales pneumopathies bénignes, attribuées à la

tuberculose lorsqu'une hémoptysie ou une décharge bacillaire les accompagnent, mais plus souvent totalement méconnues, épisodes dont le caractère essentiel — comme l'avait déjà montré M. BEZANÇON pour certaines hémoptysies — est de rester sans lendemain, de n'être donc pas suivis de tuberculose évolutive avec une fréquence nettement plus grande que ne le voudrait le taux général de morbidité tuberculeuse. Sont ensuite classés là par M. AMEUILLE et ses collaborateurs, les faits, bien plus nombreux encore, d'images radiologiques à symptomatologie totalement absente, images dont la continue progression avec l'âge montre à l'évidence qu'il ne peut s'agir uniquement de résidus de la primo-infection. Et la claire connaissance des défaillances de la radiologie, la pratique quotidienne des autopsies, l'expérience acquise sur celles des vieillards de l'Hospice Debrousse, amène M. AMEUILLE à affirmer formellement la fréquence bien plus grande encore de ces séquelles post-primaires, dont très peu de sujets peuvent avoir quelque chance d'être exempts. — C'est donc en achèvement d'une préoccupation tenace, du long cheminement d'une pensée que vient ce travail. Son effort n'aurait pas été sans la pénétrante prescience, l'inlassable stimulation et le conseil si riche d'expérience de notre maître P. AMEUILLE.

Ailleurs qu'en France, les faits concernant la réinfection tuberculeuse latente ont également retenu l'attention. C'est d'Allemagne que vient, dans ce domaine, la plus riche moisson de faits anatomo-pathologiques. Constatation intéressante, c'est souvent à la faveur de violentes et curieuses discussions dogmatiques que les lésions de réinfection se sont imposées à l'attention des auteurs allemands. La pneumonie ardoisée, par exemple, en les 39 années de vedette où l'a placée NAEGELI, a été tirée à hue et à dia avec un acharnement peu croyable, tour à tour attribuée à la tuberculose par NAEGELI, GRAEFF, HUEBSCHMANN, ASCHOFF et son école, LOESCHKE et la sienne, et refusée à la tuberculose par GOERDELER, BEITZKE, BLUMENBERG, SCHUERMANN, BOEHNE. De mémorables débats se sont encore livrés autour d'elle lors de la grande rafale de l'infiltrat précoce, lorsque REDEKER venait avec fougue nier à la fois sa constance, sa spécificité et son potentiel évolutif, et que LOESCHKE et GRAEFF prenaient résolument sa défense. Le fruit de ces discussions passées a été très grand. Parmi les faits qui resteront, citons la des-

cription des foyers d'un certain volume par PUHL — description la première en date — ; l'effort de synthèse dû à la pénétrante plume d'ASCHOFF ; les recherches d'une si belle précision de GHON sur la réinfection lympho-ganglionnaire ; surtout le considérable travail de SCHUERMANN, le seul à donner au problème l'ampleur numérique qui lui convient ; enfin les recherches si originales de Bruno LANGE sur la réinfection expérimentale du mouton.

D'Amérique viennent les admirables recherches épidémiologiques d'OPIE et MACPHERAN, établissant les liens entre contamination et réinfection ; d'Amérique aussi, les plus nombreuses recherches sur les variations de l'allergie tuberculinique, dont les rapports avec le problème de la réinfection latente ne pourront laisser indifférent ce travail.

D'Angleterre arrivent les plus anciennes recherches systématiques sur la disparition des bacilles des lésions latentes, et sur la présence des bacilles dans des ganglions macroscopiquement sains — c'est à 1914 que remontent en effet les travaux de EASTWOOD et F. GRIFFITH ainsi que de Stanley GRIFFITH, travaux dont l'impeccable rigueur et la grande portée auraient dû retenir l'attention depuis longtemps. De Grande-Bretagne viennent enfin les plus nombreuses études sur la détermination du *type bacillaire* (humain ou bovin) en cause dans les différents cas de tuberculose, donnée dont nous verrons l'importance pour l'étude de l'*origine* des réinfections.

C'est donc à un effort de large synthèse autant qu'à un travail d'approfondissement personnel, qu'est convié celui qui veut traiter des réinfections abortives ou latentes. Mais auparavant, il sied d'expliquer le titre choisi. Le terme de réinfection latente ou réinfection abortive sera certainement critiqué. Toute appellation peut être critiquée. Essayons d'expliquer chacun des termes. Lorsque, en tuberculose, on vient parler de *réinfection*, il est habituel de voir lever les yeux au ciel, et de s'entendre dire avec pitié : « Réinfection ? Mais vous croyez qu'une lésion tuberculeuse se stérilise, pour qu'il puisse y avoir *ré*-infection ? » Nous ne croyons rien, d'innombrables faits le *démontrent*. Mais le terme de réinfection avait été choisi avant même qu'ils ne fussent connus. Il est bien vrai qu'en syphilis, il n'y a — enseigne-t-on — réinfection qu'après guérison de l'infection première.

Mais cela tient à la syphilis et non au mot réinfection. Avant d'appartenir à la syphiligraphie, le mot « réinfection » appartient à la langue de tout le monde : or, dans cette langue, il signifie infection renouvelée, réitérée, infection autre que la première — sans considération de ce qui arrive au tréponème ou au bacille tuberculeux. Avant SCHAUDINN et KOCH, il y a LITTRÉ. Aussi est-ce dans ce sens très général de nouvelle infection, infection autre que la première, que nous employons le mot réinfection. On dit habituellement « surinfection », en entendant par là un nouveau dépôt de germes dans un organisme déjà habité par le même germe. En parlant d'expériences où l'on injecte des bacilles à un cobaye qui en a reçu peu auparavant, nous emploierons ce mot : mais même là, le terme plus général de réinfection serait parfaitement à sa place. — Récemment M. TROISIER a proposé le terme de « néo-infection ». Terme assurément judicieux. En attendant que tout le monde soit d'accord, disons réinfection.

Quant à « abortif » ou « latent », on peut également y trouver matière à chicane. « Abortif » est le plus vrai, mais éveille l'idée qu'on assiste à l'abortion des foyers, ce qui n'est presque jamais le cas. « Latent » est dans l'ensemble exact, mais s'applique pareillement à certains stades de la tuberculose-maladie, qui n'ont rien à voir avec ce que nous étudions ici. On pourrait encore dire « occulte » — mais l'occulte d'aujourd'hui peut devenir visible demain grâce à de nouvelles techniques ; ou encore « inaperçu », comme on l'a dit en Allemagne, terme qui a le tort d'impliquer une nuance fâcheuse pour celui qui regarde. Nous dirons ici indifféremment « abortif » — comme le font BARD et P. AMEUILLE, et « latent », comme le font ASCHOFF et OPIE.

Notre étude des réinfections abortives ou latentes partira d'un exposé de ce que l'on sait — et de ce que l'on voudrait savoir — sur l'anatomie de la primo-infection. Viendra ensuite une étude du diagnostic différentiel entre lésions de primo-infection et lésions de réinfection, d'où se dégagera, outre la conclusion que ce diagnostic est possible dans la majorité des cas, un premier doute quant au rôle prééminent de l'allergie, et une première indication sur le rôle fondamental que joue l'âge dans l'aspect des lésions. L'exposé analytique des lésions de réinfection suivra. Les réinfections

seront distinguées en apicales et non apicales. Les particularités des premières — fréquence, bénignité, exubérance de la sclérose systématique — trouveront un essai d'explication dans la notion de stase lymphatique apicale — et l'importance des considérations de circulation lymphatique en pathologie pulmonaire nous paraît si grande qu'elles seront, dans une digression nullement indispensable à la compréhension du reste, appliquées à un autre cas concret, celui de la silicose. — Seront ensuite décrites, avec plus d'observations particulières et moins de considérations générales, les lésions de réinfection non apicales, qui ont jusqu'ici peu retenu l'attention des anatomo-pathologistes. Ces précisions anatomiques données, la place sera libre pour les considérations bactériologiques. Nous donnerons les résultats de nos explorations de lésions latentes et de ganglions macroscopiquement sains, effectuées à l'Institut Pasteur sous la constante direction et avec l'aide quotidienne de notre maître A. SAENZ — c'est à sa bienveillante sollicitude, à son encouragement, à la rigueur de ses méthodes que cette partie de notre travail est grandement redevable des résultats qu'elle apporte : résultats qui, confrontés avec ceux d'autres travaux parfaitement concordants, s'appellent la *stérilisation habituelle des lésions tuberculeuses latentes* —. L'étude synthétique des réinfections pourra alors être abordée. L'âge de leur apparition sera d'abord envisagé, conduisant tout naturellement au fondamental problème de *leur origine endogène ou exogène*. Ce problème, aux aspects si multiples, sera étudié à la lumière de faits bactériologiques, anatomo-pathologiques et expérimentaux. Les considérations bactériologiques fourniront déjà des arguments décisifs en faveur de l'origine exogène de la plupart des réinfections. Le point de vue anatomo-pathologique conduira à examiner de près le syndrome décrit par GHON sous le nom de « réinfection lympho-ganglionnaire endogène » — et à réviser en partie l'interprétation donnée par GHON. L'étude des faits expérimentaux, enfin, nous placera devant l'examen de ce qu'est l'immunité de surinfection anti-tuberculeuse : dominée par le souci de n'appliquer aux faits humains que ce qui, dans l'expérimentation, leur est valablement applicable, elle montrera qu'aucune donnée expérimentale ne s'oppose à l'origine exogène des réinfections humaines, montrera aussi combien la connaissance de l'allergie

tuberculinique de l'homme — en si étroit rapport avec la réinfection — gagne à être examinée à la lumière des faits expérimentaux. — Mais dans la tuberculose, il y a aussi la phtisie. C'est à l'étude des relations des réinfections latentes avec la phtisie que sera consacré le dernier chapitre. Il essaiera de montrer qu'autant et plus que la notion de *discontinuité* de comportement devant la tuberculose — synthétisée par le mot allergie —, compte peut-être la notion de *continuité* — dans laquelle s'opposent le jeu d'une fondamentale résistance générale et les effets si méconnus des contaminations.

L'apport matériel de ce travail consiste en 100 autopsies de sujets âgés, non décédés de tuberculose, suivie de l'étude anatomo-pathologique et bactériologique des lésions latentes rencontrées. Chiffre modeste en regard des énormes statistiques qui viennent d'outre-Rhin. Au moins avons-nous apporté à l'étude de ces cas toute la minutie dont nous étions capable. Les conclusions ? Elles essaieront d'apporter quelques renseignements nouveaux, de n'avoir recours aux hypothèses qu'en leur gardant leur nom, et de ne formuler, parmi toutes les hypothèses possibles, que celles devant permettre d'interroger les faits d'une manière nouvelle. Ces hypothèses-là, sincères et parfois utiles, sont toujours permises. Ce n'est qu'en supposant qu'il y a quelque chose à voir que l'on apprend habituellement à regarder.

CHAPITRE II

DONNEES ANATOMIQUES ACTUELLES SUR LES LESIONS DE PRIMO-INFECTION PULMONAIRE

LES FAITS CONNUS. — LE NOMBRE. — LE SIÈGE. — LE VOLUME.
— LA PART GANGLIONNAIRE. — L'ASPECT HISTOLOGIQUE.
— L'ÉVOLUTION. — LES FAITS OBSCURS : LES TUBERCULOSES A MINIMA ; L'AVENIR ANATOMIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE DU COMPLEXE PRIMAIRE ; LES PRIMO-INFECTIONS DE L'ADULTE.

Avant d'aborder l'étude des lésions de réinfection latente rencontrées dans le poumon, il importe de bien connaître celles que donne la primo-infection. La primo-infection tuberculeuse du poumon est d'ailleurs plus que jamais à l'ordre du jour. On l'étudie de presque toutes les manières. Sa clinique, dans la mesure où elle existe, est de mieux en mieux connue. Sa radiologie, dans la mesure où elle peut prétendre à quelque autonomie, commence à ne plus être ignorée. Sa traduction tuberculinique suscite les nombreux travaux que l'on sait sur les délais d'apparition, le mécanisme et les défaillances des réactions tuberculiniques en général, travaux qui abordent le problème par son côté essentiel, sans encore le résoudre. Son épidémiologie, comparée à celle de l'avant-guerre, montre en certains pays une régression non négligeable de l'indice de tuberculisation, jointe à une ascension de l'âge moyen de sa survenue. Tous ces travaux admettent — implicitement ou explicitement — que l'anatomie pathologique de la primo-infection tuberculeuse est connue. Et certes, la somme de travaux qui lui a été consacrée est consi-

dérable. Les noms de PARROT, KUSS, K. et E. ALBRECHT, GHON, RIBADEAU-DUMAS, DEBRÉ et ROLLAND, RANKE, PUHL, LANGE, SCHUERMANN et BLUMENBERG, doivent être ici cités en premier lieu, et il n'est que juste de rendre hommage à des travaux dont certains sont de véritables chefs-d'œuvre d'observation méticuleuse et honnête. Mais il est certain que bien des lacunes persistent. Aussi allons-nous, après avoir établi le bilan des faits sûrement connus, dresser celui des lacunes qui restent à combler.

Nous ne parlerons ici que de la lésion de primo-infection du poumon. Comme tout le monde sait, elle n'est pas la seule possible, puisqu'en dehors des exceptionnels sièges amygdalien, pharyngé, nasal, oculaire, auriculaire, cutané et génital, le siège *intestinal* du chancre a une importance non négligeable. Néanmoins, le siège pulmonaire l'emporte de beaucoup par la fréquence — sauf peut-être dans certains pays comme la Grande-Bretagne où la consommation de lait non cuit semble être d'un usage répandu. Mais dans nos pays d'Europe continentale où le lait se consomme cuit, les statistiques montrent toutes, sans aucune exception, la nette prédominance du siège pulmonaire du chancre, bien que les différences locales soient grandes. En ne tenant compte que des données fournies depuis que la notion de chancre est bien individualisée, on relève les chiffres suivants (en laissant de côté les chancres ni pulmonaires, ni intestinaux) :

TABLEAU I

Fréquence respective des chancres pulmonaires et intestinaux

Nom de l'auteur	Lieu	Année	Age étudié	Nombre total de cas avec ch.	Ch. pulm. isolés	Ch. intest.
GHON	Vienne	1912	0-14	184	173	11
RIBADEAU-DUMAS et DEBRÉ	Paris	1914	Enfance	114	101	9
PUHL	Fribourg	1921	Tous	109	107	2
LANGE	Leipzig	1923	0-14	347	229	93
HESSE	Chemnitz	1924	Tous	290	268	22
GHON et WINTER-NITZ	Prague	1924	Enfance	605	567	35
BLUMENBERG	Magdebourg	1923	0-14	75	46	29
SCHÜRMANN	Dresde	1926	Tous	855	685	131
					<u>2.176</u>	<u>332</u>
					= 84 %	= 13 %

Plus de huit fois sur dix, le chancre est donc pulmonaire, ce qui n'implique d'ailleurs pas que la voie de pénétration du microbe soit nécessairement aérienne. Il est vrai que cette voie apparaît, et de beaucoup, comme la plus vraisemblable. Mais cette question n'entre pas dans le cadre de notre étude.

I. — CE QUE L'ON SAIT

Quelles sont donc les données généralement admises aujourd'hui sur l'anatomie et l'histologie du chancre pulmonaire ? Nous allons essayer de les passer en revue avec le plus de brièveté et de précision possible, en étudiant successivement le nombre, le siège et le volume de la *lésion pulmonaire*, l'aspect et l'extension de la *lésion ganglionnaire*, enfin leur histologie, car tout chancre comporte presque par définition, comme on sait, un élément pulmonaire et un élément ganglionnaire. Insistons d'emblée sur le fait que la *lésion récente*, telle que nous allons l'envisager, n'a guère été étudiée que chez l'enfant. Le nombre de chancres récents décrits chez l'adulte est extrêmement réduit, et il importe de retenir ce point capital.

A) L'élément pulmonaire

1) *Nombre.* — C'est une lésion habituellement *unique*.
Voici ce que nous disent différents auteurs :

TABLEAU II

Fréquence respective des chancres pulmonaires uniques et multiples.

Nom de l'auteur	Nombre de cas avec ch. pulm.	Un seul ch.	Plus d'un ch.	Détail des cas avec plus d'un ch.		
				2 ch.	3 ch.	Plus de 3 ch.
GHON, 1912.....	170	142	28	15	5	8
RIBADEAU - DUMAS et DEBRÉ, 1914....	108	91	17	9	8	
LANGE, 1923.....	170	158	12	4	4	4
GHON et WINTER- NITZ, 1924	551	517	34	28	6	
BLUMENBERG, 1925.	46	42	4			
		<u>950</u>	<u>95</u>	<u>56</u>		
		- 91 %	- 9 %			

Le chancre est donc *unique* plus de neuf fois sur dix. Et lorsqu'il ne l'est pas, les deux ou plusieurs éléments qui le composent se trouvent assez volontiers rassemblés dans un seul lobe. Voici la distribution relevée dans certains cas :

TABLEAU III

Localisation des chancres lorsqu'il en existe plus d'un.

Nom de l'auteur	Nombre de cas avec plus d'un ch.	Tous rassemblés dans 1 lobe	Tous rassemblés dans 1 poumon
GRON, 1912	23	13	4
LANGER, 1923	12	9	
BLUMENBERG, 1925	4	4	
	<u>39</u>	<u>26</u>	

Donc, dans les deux tiers des cas rares où le chancre n'est pas unique, la totalité de ses éléments se trouve située dans un *même lobe*. Il est vrai que les chiffres cités sont beaucoup trop faibles pour que cette donnée apparaisse comme certaine.

2) *Siège*. — La distribution du chancre dans les différents lobes est assez importante à connaître. En effet, on admet en France depuis les travaux de KUSS et de M. RIBADEAU-DUMAS que les lobes inférieurs sont plus fréquemment atteints que les autres. Or, en considérant un nombre plus important de cas, on constate qu'il n'en est rien. Le hasard semble avoir faussé les résultats de ces deux auteurs.

Le tableau ci-après montre que les lobes supérieurs sont indiscutablement un peu plus souvent atteints que les inférieurs. Et en comptant avec les chancres lobaires supérieurs ceux du lobe moyen, ce qui est parfaitement légitime au point de vue anatomique, la différence est même assez nette, de l'ordre de trois contre deux. — D'autre part, entre les deux poumons, il y a une légère différence en faveur du poumon droit, ce qu'explique peut-être son volume plus considérable.

Nous en arrivons au siège du chancre *par rapport à la plèvre*. Il est à peu près toujours *sous-pleural*. Certains au-

teurs ont vu la lésion affleurant la plèvre même, d'autres insistent sur une mince bande de tissu pulmonaire sain qui séparerait toujours chancre et plèvre. En tout cas, l'altéra-

TABLEAU IV

Dans quels lobes se trouve le chancre ?

Nom de l'auteur	Total des ch. avec localis. indiq.	L. sup. gauche	L. sup. droit	L. moyen	L. inf. droit	L. inf. gauche
KUSS, 1898	65	13	10	6	17	19
GHON, 1912.....	200	50	57	14	39	40
RIBADEAU-DUMASEL						
DEBRÉ, 1914.....	91	17	12	15	35	12
LANGE, 1923.....	170	43	41	11	39	36
GHON et WINTER- NITZ, 1924	465					
		117	139	37	87	85
		<u>240</u>	<u>259</u>	<u>83</u>	<u>217</u>	<u>192</u>
Ch. lob. sup. : 499 = 50 % = 9 % Ch. lob. inf. : 409 = 41 %						
Ch. droits : 559 = 56 % Ch. gauches : 432 = 44 %						

tion de la plèvre est chose fréquente. GHON, qui a beaucoup insisté sur ce point, trouve une semblable atteinte cent quatorze fois sur cent soixante-dix. On pourrait croire, puisque la plupart des chancres étudiés par cet auteur appartenaient à des tuberculoses évolutives graves, que les atteintes pleurales observées étaient dues aux lésions ultérieures et non au chancre même. Ce serait inexact pour la majorité des observations, puisque dans les trois quarts des cent quatorze cas, la plèvre n'était malade que d'un côté, celui du chancre, et que dans la moitié des cas, elle l'était seulement *au niveau même* de la lésion, ou à son immédiat voisinage. Il s'agissait le plus souvent de symphyse partielle. Il semble donc que, dans un nombre non négligeable de cas, le chancre puisse être la cause d'adhérences pleurales plus ou moins étendues.

A quelle hauteur de chaque lobe se trouve le plus souvent le chancre ? Le point est d'importance. Une chose est ici cer-

taine, c'est que *presque jamais*, chez l'enfant, la lésion ne siège au sommet des lobes, et tout particulièrement au sommet des lobes supérieurs. Un seul auteur dit le contraire, BLUMENBERG. Il cite sur deux cent cinquante-quatre cas soixante et un chancres apicaux. Cette constatation est en opposition formelle avec ce qu'ont vu *tous* les autres auteurs. RIBADEAU-DUMAS, HUEBSCHMANN affirment formellement le siège non-apical du chancre ; LANGE n'a vu, sur cent soixante-dix cas, que sept chancres apicaux ; GHON, sur cent autopsies, sept cas, dont deux seulement étaient lobaires supérieurs, donc apicaux au sens habituel ; les autres étant lobaires inférieurs. Voilà un point qui semble donc définitivement acquis. Pour la distribution des chancres à l'intérieur des lobes, suivons encore GHON :

TABLEAU V

A quelle hauteur des lobes se trouve le chancre ?

Hauteur du lobe	L. droit sup.	L. moyen	L. droit inf.	L. gauche sup.	L. gauche inf.	TOTAL
Tiers supérieur	14	2	4	9	8	<u>37</u>
Tiers moyen	6	3	7	10	7	<u>33</u>
Tiers inférieur.....	8	3	5	7	7	<u>30</u>

Les différents niveaux des lobes apparaissent donc presque également atteints. Enfin, disons encore que sur ces cent chancres, trente-cinq étaient tout proches de la *face antérieure* des lobes, tandis que les autres se répartissaient à peu près également près des faces postérieure, médiane, latérale, interlobaire et des bords. Contrairement à ce que l'on pourrait croire, le siège, dans les lobes inférieurs, n'était juxtabasal que deux fois.

Voilà des données suffisamment précises pour ce qui est du siège.

3) *Volume*. — Ici, il est impossible d'être précis. Car il faudrait pouvoir comparer des lésions d'âge égal : ne sait-on pas

combien une lésion diminue de volume lorsque son évolution doit être favorable et combien précocement cette diminution de volume peut survenir ! Sur ce point, il ne peut donc y avoir que de l'a peu près, et des chiffres n'auraient aucun sens. Les volumes les plus fréquemment rencontrés sont ceux d'une lentille, d'un pois, d'un haricot ou d'une noisette. Les volumes supérieurs sont rares et concernent presque toujours des cas très graves. Très souvent, il y a alors excavation de la lésion.

B) L'élément ganglionnaire

Il est, faut-il le dire, absolument constant ; il l'est par définition, puisqu'on ne parle de chancre que devant une lésion viscéro-ganglionnaire, et qu'effectivement au niveau du poumon, la lésion initiale de l'enfance est toujours telle. Théoriquement cependant, comme la lésion débute au poumon et que l'envahissement ganglionnaire n'est peut-être pas instantané, on devrait de temps à autre tomber sur des chancres trop récents pour être déjà propagés aux ganglions. C'est ce qui semble être arrivé une fois à ZARFL, deux fois à GHON et KUDLICH, et une fois à BLUMENBERG, le cas du dernier étant particulièrement démonstratif, puisque les ganglions furent également étudiés et trouvés indemnes microscopiquement. Il est vrai que les cas de ZARFL et de GHON et KUDLICH n'étaient pas tellement récents qu'il ne pût y avoir déjà prise ganglionnaire, et il est fort possible que ces cas représentent de très curieuses et inexplicables exceptions à une règle qui n'en est pas moins pratiquement jamais en défaut.

La lésion ganglionnaire, ceci est une notion fondamentale, est au moins aussi volumineuse que celle du poumon, et le plus souvent, elle l'est bien davantage. En général, il s'agit de grosses hypertrophies ganglionnaires, avec caséification totale ou grande partielle. Mais remarquons ici encore que la guérison réduit fortement le volume de la lésion. — Combien de ganglions sont atteints ? Le plus souvent un seul, parfois deux, rarement trois ou quatre. Dans la statistique de SCHUERMANN, il y a prise d'un seul ganglion dans 52 à 60 % des cas, prise des deux dans 29 à 30 %, de 3 ou 4 dans 10 à 19 % des cas.

La question des *groupes ganglionnaires atteints* est remarquablement précisée chez GHON. Gardons pour plus de simplicité la description des ganglions broncho-médiastinaux qu'il emploie — c'est celle de BARTELS — bien que les travaux de M. ROUVIÈRE l'aient modifiée assez sensiblement. Il apparaît alors que l'atteinte ganglionnaire est unilatérale, homolatérale bien entendu, dans la majorité des cas. Les ganglions *broncho-pulmonaires* (hilaires) correspondant au lobe où siège le chancre sont à peu près toujours pris. Pour ce qui est des ganglions *médiastinaux* : en cas de *chancre lobaire supérieur*, les *ganglions trachéo-bronchiques supérieurs* (ceux qui se situent entre la trachée et l'une des bronches) sont régulièrement atteints ; et trois fois sur cinq, les *trachéo-bronchiques inférieurs* (ceux de l'angle de la bifurcation trachéale) le sont aussi. En cas de *chancre lobaire inférieur ou moyen*, les *trachéo-bronchiques inférieurs* sont pris huit fois sur neuf, les *trachéo-bronchiques supérieurs* quelquefois.

L'atteinte ganglionnaire peut être *bilatérale*. Dans les *chancres lobaires inférieurs ou moyens*, les *ganglions trachéo-bronchiques inférieurs opposés* se prennent une fois sur trois ; dans les *chancres lobaires supérieurs*, les *trachéo-bronchiques supérieurs opposés* sont également pris souvent, et dans ce cas, même les *trachéo-bronchiques inférieurs opposés* peuvent l'être (une fois sur quatre). Enfin, dans quelques cas, il peut y avoir *atteinte croisée*, mais pour les *trachéo-bronchiques supérieurs* seulement, qui peuvent du côté opposé se prendre à partir des *trachéo-bronchiques inférieurs homolatéraux au chancre*, alors que pareille atteinte croisée n'existe pas pour les *trachéo-bronchiques inférieurs opposés*. Sans donner un chiffre précis, GHON semble avoir vu une atteinte bilatérale des ganglions médiastinaux dans plus d'un tiers des cas. *Mais jamais, et c'est capital, il n'existe une atteinte macroscopique des ganglions BRONCHO-PULMONAIRES opposés*. Dans les rares cas où elle paraît exister, *toujours* une grosse lésion du lobe desservi par le ganglion atteint, lésion telle qu'un deuxième chancre ou d'importants foyers post-primaires, expliquent suffisamment l'état du ganglion. Cette constante intégrité des ganglions broncho-pulmonaires opposés au chancre est un fait remarquable. Il en résulte formellement que *les cicatrices des ganglions broncho-pulmonaires permettent de faire avec certitude le diagnostic rétrospectif du siège pulmonaire du chancre*, ce que celles des ganglions médiastinaux ne permettent pas toujours.

C) L'étude histologique

L'étude histologique des lésions pulmonaire et ganglionnaire dispose de moins d'éléments qu'on ne pourrait le penser, du moins pour les phases initiales du processus. Voici

comment les choses semblent se passer — à en croire ZARFL, GHON et BLUMENBERG qui seuls ont vu le stade préalable à la caséification, et encore au niveau du poumon seulement. Il semble s'agir d'une *pneumonie fibrino-leucocytaire* du type le plus banal, lésion exsudative comme vraisemblablement toute lésion de tuberculose pulmonaire commençante. Le nombre d'alvéoles atteints n'est pas très considérable. Mais leur exsudat fourmille de bacilles de Koch. Très rapidement survient la caséification, du moins peut-on le croire, puisqu'on n'arrive que si rarement à observer le stade préalable.

La lésion prend alors un type bien connu. Il s'agit d'une caséification massive, transformant tous les tissus atteints en un amas nécrotique finement grenu. Seule la charpente élastique des alvéoles, vaisseaux et bronchioles reste intacte : et à moins d'ossification ou de transformation fibreuse totale du chancre, elle le reste pendant des années, à travers toutes les vicissitudes ultérieures de la lésion, fidèle témoin de son caractère initialement pneumonique. Très tardivement cependant, les fibres élastiques peuvent disparaître : BLUMENBERG les a vu manquer dans le tiers des cas au-dessus de 60 ans, et nous avons même observé de très nombreux faits de ce genre. — La lésion une fois caséifiée peut s'ulcérer, devenir caverne : éventualité rare qui ne concerne, sauf exception, que des cas anatomiquement très volumineux et rapidement mortels ; ils ne nous retiendront pas. Habituellement, la réaction productive s'amorce très rapidement. Cellules épithélioïdes, lymphocytes et cellules géantes surviennent et se disposent en tubercules cellulaires à la périphérie du caséum. Quelque temps encore et des fibrilles apparaissent entre les corps cellulaires, s'épaississent, deviennent du collagène de plus en plus gros. Les cellules diminuent de taille et de nombre, puis disparaissent, tandis que les fibres collagènes s'épaississent encore et subissent la dégénérescence hyaline. Finalement, une épaisse coque hyaline est venue entourer le noyau caséeux central qui semble maintenant absolument *séparé* du poumon environnant : en fait, une tige vasculo-conjonctive viendrait toujours, pour HÜBSCHMANN et SIEGEN, s'aboucher en un point de ce chancre apparemment muré.

L'évolution ultérieure de la lésion est variable. Tout peut en rester là : c'est rare. Une transformation totale en collagène peut survenir et ne laisser subsister qu'un simple nodule

fibreux : c'est rare aussi. Habituellement, le centre caséeux s'imprègne de chaux et, plus rapidement qu'on ne pourrait le croire, la calcification est totale. Est-ce la fin ? Assez souvent ; mais plus souvent encore, les choses se poursuivent. Un tissu de granulation vient faire irruption un jour en un point de la capsule : de l'os s'édifie alors, bien souvent aussi de la moelle, en pleine chaux aussi bien qu'au niveau de la couche interne de la capsule, et cette *ossification en plein poumon*, bien que toujours pauvre, fragmentaire et imparfaite, n'en reste pas moins, pour qui la voit, un sujet d'étonnement toujours nouveau (fig. 3). L'ossification constitue presque toujours le terme de l'évolution du chancre. Quelquefois cependant, les choses vont encore plus loin. Le tissu de granulation qui a édifié de l'os en certains points du chancre, peut en d'autres réaliser la résorption progressive des fragments calcifiés. Par ce mécanisme mis en évidence par WURM, de très fortes diminutions de volume du chancre peuvent se produire — et il est même probable que les disparitions totales du chancre signalées plus loin n'ont d'autre mécanisme que celui-là.

Nous ne pouvons insister longuement sur l'évolution de la *lésion ganglionnaire*. Elle passe sur les mêmes stades de *caséification*, de *calcification* et d'*ossification*. L'histogénèse n'est pas en tous points superposable, comme de juste. Le stade précédant la caséification n'a jamais été observé ici. Disons encore qu'il n'y a pas parallélisme d'évolution rigoureux entre les lésions pulmonaire et ganglionnaire : au bout d'un certain temps, chacune accuse un potentiel évolutif propre. C'est en particulier l'ossification qui s'observe plus rarement et plus tardivement dans les ganglions, bien qu'elle n'y soit nullement exceptionnelle. Dans l'ensemble, il ne s'agit que de petites différences, et il y a le plus souvent concordance entre les aspects simultanément observés ici et là.

Pour être complet, nous devrions encore parler de l'*infiltration périfocale* et des lésions de *lymphangite tuberculeuse siégeant entre le chancre pulmonaire et le hile*. Pour l'infiltration périfocale, qui est faite d'alvéolite œdémateuse et hémorragique, il semble s'agir d'une lésion effectivement fréquente, peut-être cause importante de visibilité radiologique de certains chancres. Elle régresse habituellement, mais non toujours, sans laisser de traces.

Pour ce qui est de la lymphangite tuberculeuse, seul RANKE l'a vue constamment. Il est donc impossible d'en dire quelque chose de sûr.

Telles sont nos connaissances actuelles sur le chancre d'inoculation du poumon. Lésion habituellement unique, sous-pleurale, volontiers antérieure, se mettant à n'importe quelle hauteur de l'organe, sauf au sommet, atteignant toujours les ganglions broncho-pulmonaires et presque toujours les ganglions médiastinaux homologues, allant quelquefois jusqu'aux médiastinaux opposés ; lésion exsudative, rapidement caséifiée, évoluant, sauf mort rapide, vers une calcification précoce et une très fréquente, bien que très lente ossification : voilà en vérité des renseignements d'une précision très grande, et l'on ne peut, au terme d'une pareille étude, qu'éprouver une très grande admiration pour les trois noms de PARROT, KUSS et GHON, à qui nous sommes redevables, personne ne voudra le contester, du plus clair des connaissances ainsi acquises. Est-ce à dire qu'à la lumière des faits cliniques et surtout épidémiologiques nouveaux, l'édifice puisse apparaître comme entièrement achevé ? Certes non. Et nous arrivons ainsi à la deuxième partie de ce travail.

II. — CE QUE L'ON IGNORE

Il suffit d'aborder certains problèmes de pathologie générale de la tuberculose, comme la persistance de bacilles au niveau de lésions guéries, l'avenir d'une réaction tuberculinique positive, la primo-infection de l'adulte, la tuberculose des races primitives, l'origine endogène ou exogène des réinfections, pour apercevoir encore de notables incertitudes et lacunes dans le domaine de l'anatomie pathologique de la primo-infection. Ce travail n'a certes pas la prétention d'en combler même une seule : il ne veut que montrer leur existence et aussi leur importance.

On peut grouper ces lacunes anatomiques sous trois chefs et étudier ainsi successivement :

L'incertitude dans les primo-infections *a minima* ;

L'incertitude quant au devenir anatomique et bactériologique du chancre ;

L'incertitude dans la primo-infection de l'adulte.

1. — Les primo-infections à minima

Elles sont, comme tout le monde le sait, les plus fréquentes, puisque 9 primo-infections sur 10 sont latentes et que bien peu de celles qui donnent des signes évoluent vers la mort. *Or, c'est avant tout sur des tuberculoses mortelles ou évolutives que l'on a étudié le chancre.* Est-il donc si évident que toutes les primo-infections, celles qui tuent aussi bien que celles qui jamais n'altèrent la santé, sont nécessairement les mêmes anatomiquement ? Du point de départ d'une tuberculose rapidement extensive et d'un simple virage de la cuti-réaction, le substratum anatomique initial a-t-il donc tant de chances d'être identique ? Les différences si grandes d'infection et de résistance ne se traduiraient-elles donc par des différences anatomiques qu'après l'établissement de la lésion initiale qui, elle, serait toujours sensiblement la même ? Poser la question, c'est la résoudre. Le chancre, tous les faits expérimentaux le démontrent, est déjà une résultante, celle de toutes les conditions initiales d'infection et de toutes les conditions initiales de résistance, et de par son volume, son extension ganglionnaire, son histologie, il porte déjà en lui, pour une bonne part, le pronostic immédiat de la tuberculose en cause. Nous avons justement montré avec A. SAENZ que le chancre d'inoculation de la tuberculose spontanée d'inhalation du cobaye est toujours très volumineux (lentille, petit pois — volume énorme en regard des poumons de cet animal), et que cette énormité du chancre doit être rapprochée de la constante gravité de la tuberculose à laquelle il prélude — tuberculose extensive et mortelle dans la totalité des cas s'il s'agit d'un bacille normalement virulent. Conclure d'un chancre de tuberculose pulmonaire grave, de méningite ou de granulie à celui de l'habituelle primo-infection latente, risque donc de conduire à des erreurs, sur l'importance desquelles il était nécessaire d'insister.

Or, combien peu nombreux sont les chancres récents décrits chez des sujets non porteurs de tuberculoses évolutives ! Il n'y en a presque pas dans la thèse de KUSS. Il n'y en a que trente-quatre sur cent soixante-dix cas dans le travail de GHON, et l'auteur ne leur consacre aucun paragraphe spécial, n'en décrit en détail que onze, dont quatre sont déjà anciens ; et il en est de même dans le travail de MM. RIBADEAU-DUMAS, DEBRÉ et ROLLAND. Lacune bien excusable à une époque où l'énorme importance, la valeur très générale attribuable à ces cas de chancres isolés, commençait à peine à être soupçonnée. Car on ne voyait alors dans le chancre qu'une vérification de la loi de PARROT, sans doute aussi le commencement de presque toutes les tuberculoses infantiles et peut-être déjà le point de départ de bien des tuberculoses de l'adulte, mais, bien que les premières grandes statistiques d'épreuves tuberculiniques, surtout celles de HAMBURGER, de MANTOUX et de CALMETTE, eussent déjà montré l'énorme diffusion de la tuberculose, on était loin de penser que *presque tout sujet sain* fût tout pareillement porteur d'un chancre. Et lorsque, plus tard, l'inéluctable rapprochement de tous les faits en eut peu à peu imposé la certitude, les magistraux travaux de KUSS et de GHON avaient déjà fixé l'essentiel de sa morphologie, et les auteurs ultérieurs ne songèrent plus qu'à vérifier, à préciser, à aller au détail, plutôt que de soulever la fondamentale et inévitable question de l'identité de tous les chancres, celle de leurs rapports avec la *qualité* de tuberculose en cause.

Sans doute, l'étude de chancres récents à *minima* n'est-elle pas chose facile. En toute rigueur, elle est même impossible, puisque rien, devant une lésion récente même minime, ne permet d'affirmer qu'en cas de survie plus longue, elle n'aurait pas donné une métastase évolutive. Certes. Mais encore ce doute est-il préférable à la certitude de la métastase réalisée, comme la comportaient presque tous les cas jusqu'ici étudiés. De toute manière, seul le hasard pourrait fournir de pareils cas, chez des sujets récemment primo-infectés et décédés d'une cause autre que la tuberculose. Il faudrait donc pratiquer de grandes séries d'autopsies en ayant la constante préoccupation de cette trouvaille, en ne négligeant rien qui ressemblât même fort peu, de prime abord, à une lésion tuberculeuse. Ce n'est qu'ainsi que de nouveaux faits seront peut-être mis en évidence. Que pourraient-ils être ? Ne disons là-dessus que quelques

mots, puisqu'il ne peut s'agir que d'hypothèses. Il pourrait s'agir de chancres pulmonaires *extrêmement petits*. Cela expliquerait mieux leur disparition possible, fait nullement rare comme nous le verrons plus loin. Au niveau des ganglions, il pourrait ne plus s'agir de ces caséifications totales ou grandes partielles dont parlent Kuss et GHON, mais d'atteintes bien plus limitées. Car comment, chez l'adulte, n'être pas frappé par la relative rareté des calcifications ou ossifications ganglionnaires *totales* ? Sur plus de soixante autopsies d'adultes avec chancre ganglionnaire conservé, nous n'avons guère vu que huit fois de pareilles adénites totales. Habituellement, on ne trouve dans chaque ganglion qu'un ou deux petits foyers, gros comme une lentille ou un pois, d'ailleurs irréguliers. Sans doute, la lésion a-t-elle fortement diminué de volume en guérissant. Sans doute, comme MM. ROUVIÈRE et VALETTE l'ont encore récemment montré, peut-il y avoir autour d'elle régénération de tissu ganglionnaire nouveau, pour peu qu'une très petite parcelle de ganglion soit restée initialement indemne, et que les nécessités d'un fort courant lymphatique l'exigent — ce qui est toujours le cas au niveau du médiastin où se concentrent tant de poussières inhalées (d'où la différence de volume entre les ganglions médiastinaux et tous les autres ganglions de l'économie). Mais même en tenant compte de tout cela, force est de constater que la part ganglionnaire du chancre est souvent bien moins volumineuse que ne l'ont vue Kuss et GHON dans leurs cas pathologiques.

Tout nous conduit ainsi à la si importante deuxième question, celle de :

2. — L'avenir anatomique et bactériologique du complexe primaire

Il persiste, foyer de bacilles virulents pouvant essaimer un jour : voilà la doctrine actuelle.

Or, il disparaît quelquefois.

Dans le *poumon*, ce n'est même pas exceptionnel. PAGEL, sur 150 cas avec foyer pulmonaire, le voit manquer 30 fois. SCHUERMANN, dans la monumentale statistique de 855 foyers primaires, dont 685 thoraciques, ne tient même compte que de l'élément ganglionnaire : le foyer pulmonaire étant assez souvent impossible à trouver et disparaissant réellement quelquefois. KALBFLEISCH le voit manquer 28 fois

sur 132, chez des sujets ayant dépassé la soixantaine, et nous verrons plus loin, lors de l'étude détaillée des observations de réinfection, quelques cas avec disparition incontestable du chancre

Sans doute, il y a des causes d'erreur. La recherche peut être très délicate dans un poumon bien malade. Une ulcération tuberculeuse ou autre siégeant dans la région du chancre peut aboutir à son évacuation : de pareilles observations d'expulsion de « pierres bronchiques » sont connues, bien que rarissimes. Mais même dans un poumon absolument sain, le chancre peut manquer, alors que, de par l'état des ganglions, il devrait s'y trouver et s'y est certainement trouvé un jour. Et cela n'est pas tout à fait exceptionnel.

Peut-on au moins compter sur la régulière persistance de l'élément *ganglionnaire* ? Sur sa plus grande fidélité, oui ; sa constance, non. KALBFLEISCH le voit manquer 10 fois chez ses 132 sujets âgés ; SCHÜRMANN, dont les indications ont ici une primordiale importance puisque le but même de son travail était de découvrir, chez tout sujet autopsié, l'élément ganglionnaire du chancre, ne le retrouve plus que 34 fois sur 855 cas de tuberculose certaine. Certes, ici encore, des causes d'erreur peuvent jouer, comme l'impossibilité d'explorer minutieusement *tous* les groupes ganglionnaires de l'organisme, ou l'antracose ganglionnaire venant masquer de minimes calcifications. Mais le chancre manquait dans 2,75 % des cas avant 50 ans, et dans 4,78 % des cas après cet âge : c'est dire qu'un certain nombre au moins de ces lésions avait réellement *disparu* et non simplement passé inaperçu. D'ailleurs, BEITZKE a vu le mécanisme de la disparition : il se produit simplement un remplacement progressif du foyer par du tissu lymphoïde néo-formé, longtemps distinct du tissu environnant par sa pauvreté en charbon, mécanisme sur lequel a longuement insisté KALBFLEISCH.

De pareils faits ne peuvent donc être niés. Assurément, ils semblent rares. Mais la *stérilisation* du chancre, imaginable même en dehors de toute guérison anatomique, l'est-elle autant ? De croire qu'elle ne se produit jamais, a aujourd'hui la force d'un dogme. Existe-t-il donc de cela tant de preuves ? Pour quelques cas il en existe d'*anatomiques*, et leur découverte est due à GHON : c'est dire qu'elles méritent une grande attention. GHON a trouvé chez des sujets porteurs de vieux

chancres, des foyers de très jeune tuberculose ganglionnaire médiastinale, et cela sans que la moindre lésion pulmonaire récente pût en expliquer l'apparition. La réviviscence d'un chancre non stérilisé peut, au moins théoriquement, rendre compte de pareils faits. Nous les étudierons longuement au chapitre XIII. — Ce qui est en tout cas démontrable, et combien facilement, c'est *bactériologiquement* la virulence ou stérilité du chancre. Il suffit de le prélever chez un sujet non porteur de tuberculose évolutive, et de l'inoculer. Bien peu d'auteurs ont songé à le faire, et si l'on songe à l'importance de la chose, c'est assez singulier.

Sans doute connaissait-on quelques recherches anciennes, où la présence de bacilles virulents au niveau de lésions tuberculeuses calcifiées avait été sûrement notée. Mais ces faits, à l'époque où ils furent connus, étaient si nouveaux, si surprenants, si riches de conséquences, qu'on en négligea la notion fondamentale de leur fréquence restreinte, pour les étendre indûment à la totalité des cas. Or, il ne s'agit que d'une petite minorité de cas. Dans aucune des séries de recherches entreprises dès cette époque, le taux de résultats positifs ne dépasse le tiers des cas, et l'ensemble des explorations poursuivies depuis lors montre qu'en moyenne, seul 1/5 des lésions tuberculeuses calcifiées renferme des bacilles tuberculeux. Nous reviendrons longuement sur cette question au chapitre X, où nous donnerons les résultats de nos propres inoculations. Mais disons d'ores et déjà que la notion de l'habituelle persistance de bacilles au niveau du chancre apparaît comme erronée.

3. — La primo-infection bénigne de l'adulte

Elle retient l'attention de tous, depuis que d'importantes statistiques scandinaves, françaises, américaines et allemandes ont montré l'existence, au sortir de l'enfance, d'un taux non négligeable de réactions tuberculiques négatives. Au Congrès international de la Tuberculose de Lisbonne, en 1937, la primo-infection de l'adulte a même eu l'honneur de l'ordre du jour. De remarquables rapports lui ont été consacrés. Malheureusement personne, sauf M. TAPIA, de Madrid,

ne s'est sérieusement intéressé à son anatomie. C'est sans doute que tout le monde se l'imaginait connue. On la croit en effet absolument superposable à celle de l'enfance. D'où vient cette croyance, maintes fois formulée dans les livres et traités actuels ? De certaines constatations anatomiques très particulières.

Ces constatations anatomiques concernent la tuberculose des races primitives. Au sortir de la Grande Guerre, BORREL, puis d'autres auteurs montrèrent que les soldats noirs, transplantés en France, mouraient souvent de tuberculoses extrêmement graves comportant de grosses participations ganglionnaires, tuberculoses en tous points semblables à celles de la première enfance des blancs. De là à en faire des primo-infections, il n'y avait qu'un pas, et à conclure de ces primo-infections à celles de l'adulte blanc, il n'y en avait qu'un autre : tous deux furent allègrement franchis.

Étaient-ce vraiment des primo-infections ? *Sans nul doute*, puisque ces nègres provenaient de régions presque indemnes de tuberculose et que, dans beaucoup de cas, les réactions tuberculiniques, recherchées à l'arrivée en France, avaient été trouvées négatives. Pourtant, et ceci est fondamental, les noirs peuvent faire, et font même souvent, d'identiques tuberculoses viscéro-ganglionnaires, *pour lesquelles on peut affirmer qu'elles ne sont pas de primo-infection*.

Rappelons, en effet, les remarquables constatations faites par LYLE CUMMINS et d'autres au Transvaal. Les cafres qui viennent travailler aux mines du Rand *ont déjà en arrivant, dans une proportion de 75 %, des cutiréactions positives : 60 à 80 %* des effectifs embauchés tombent malades de tuberculose ; et la moitié des malades meurt en un an. Ceux des malades qui sont reconnus tels à temps et renvoyés chez eux guérissent assez souvent. *Or, cas bénins et cas graves présentent toujours des tuberculoses à grosse participation ganglionnaire, et ce ne sont pourtant presque jamais des tuberculoses de primo-infection !*

Ces constatations sont corroborées par les renseignements d'ordre anatomique que PINNER et KASPER apportent sur les noirs d'Amérique. Les autopsies faites chez eux en cas de tuberculose montrent en effet trois ou quatre fois plus souvent que chez les blancs, la présence de très importantes atteintes ganglionnaires ; et la mise en évidence habituelle de *chancres anciens*, confirmant d'ailleurs le taux très élevé de cutiréactions positives rencontrées chez les nègres, au moins dans les villes, vient ici encore montrer *qu'il ne s'agit pas de primo-infections*.

Ainsi la tuberculose viscéro-ganglionnaire des noirs semble pour une bonne part tenir à *une prédisposition d'ordre racial*, puisqu'on l'observe aussi bien comme forme de réinfection que comme forme de primo-infection. Peut-être aussi les conditions de vie parfois extrêmement défavorables de ces sujets jouent-elles, dans l'aspect anatomique si particulier de ces tuberculoses, un rôle non négligeable. Car dans de semblables conditions de vie pénibles on les a pareillement observées sur des sujets d'autres races. Citons d'abord la remarquable étude consacrée par JUAN M. et B. BOETTNER à la tuberculose des indigènes boliviens prisonniers au Paraguay. Ces sujets transplantés des hauts plateaux de Bolivie (3 à 4.000 mètres) dans la plaine paraguayenne, et vivant là dans des conditions de misère physiologique et psychologique extrêmes, faisaient avec une fréquence singulière (« pseudo-épidémique », disent les auteurs), d'énormes adénites suppurées du cou, véritables écrouelles de l'adulte, qui se compliquaient dans un tiers des cas d'autres atteintes ganglionnaires, et quelquefois de processus pulmonaires fulgurants, avec 26 % de mortalité. Or, *il ne s'agissait nullement de primo-infections*, puisque 92 % de ces sujets présentaient radiologiquement d'indiscutables calcifications ganglio-pulmonaires. L'importance des conditions de vie défavorables pour l'éclosion de ces adénites est démontrée de manière saisissante par le fait que les Paraguayens vivant au contact de ces prisonniers boliviens n'en présentaient jamais, et que ces curieuses adénites tuberculeuses « pseudo-épidémiques » sont inconnues chez les mêmes Boliviens non prisonniers, vivant sur leurs hauts plateaux. Un fait analogue concernant des *sujets blancs* avait été rapporté dès 1921 par PLANNER-WILDINGHOFF. Il s'agissait de prisonniers de guerre autrichiens déportés en Sibérie et décimés par des tuberculoses effroyablement meurtrières, anatomiquement très semblables à celles des noirs. Ici encore, il ne pouvait s'agir uniquement de primo-infections.

Ainsi, des prédispositions d'ordre racial et peut-être les défavorables conditions de vie interviennent chez les adultes noirs, bien plus que la notion de primo-infection, pour expliquer les grosses atteintes ganglionnaires de leur tuberculose.

Que reste-t-il dès lors de nos connaissances sur la primo-infection de l'adulte ? Les quelques observations éparses publiées dans les différents pays d'Europe ? C'est vraiment trop peu pour que des notions sûres puissent en être dégagées. Et d'ailleurs, il s'agissait à peu près toujours de tuberculoses mortelles ; dans les cas étudiés par M. TAPIA au Congrès de Lisbonne, il en était de même, et nous retombons alors sur la même et fondamentale objection de principe déjà soulevée à propos de l'enfance ! N'y a-t-il donc pas, chez l'adulte, des

cas de récente primo-infection *bénigne, restée latente* et découverte par hasard lors des autopsies ? Il en existe une trentaine dans la grande statistique de SCHÜRMANN, mais aucun détail n'est donné sur eux. Il en existe trois, minutieusement étudiés par GHON et POTOTSCHNIG, dix autres rapportés en Allemagne par RAGNOTTI : et certes, tous ces cas montrent des lésions pneumo-ganglionnaires absolument comparables à celles de l'enfance. Seulement, y a-t-il, dans ces quelques observations, une image fidèle de la *totalité* des faits ? On peut en douter lorsqu'on apprend que les dix cas de RAGNOTTI — auxquels il faut joindre dans le même travail vingt-six cas de primo-infections *évolutives* — ont été rassemblés sur un total de *quatre mille autopsies* : or les statistiques récentes d'épreuves tuberculiques ne nous montrent-elles justement pas que la primo-infection de l'adulte est loin d'être rare en Allemagne ? En d'autres termes, n'a-t-on pas, lors de ces quatre mille autopsies, méconnu bon nombre de primo-infections de l'adulte tout simplement parce qu'on s'attendait à les voir ressembler toutes au schéma de l'enfance et qu'ainsi, on n'identifiait pas celles qui s'en éloignaient beaucoup ?

La question mérite certes d'être posée. Car il y a tout de même quelques arguments qui peuvent faire douter de la constante identité des primo-infections à tous les âges. Il y a un argument d'ordre clinique : *c'est, chez l'adulte, la relative rareté d'images radiologiques ganglionnaires survenant lors de primo-infections biologiquement indiscutables*. Chez l'enfant, de pareilles images, même interprétées avec toute la prudence qu'a si justement conseillée M. RIST, sont assez fréquentes. Mais bien plus, des faits anatomiques pour le moins troublants ont été rapportés en 1925 et 1926 par BLUMENBERG. D'un énorme travail entrepris pour étudier l'influence de l'âge du sujet sur l'aspect anatomique de sa tuberculose, *l'auteur conclut formellement à l'absence, sauf exceptions, de caséifications ganglionnaires dans les tuberculeuses même primaires de l'adulte*. Nous ne pouvons entrer dans le détail de ce travail considérable. Et les constatations de BLUMENBERG sont tellement en désaccord avec les idées régnantes qu'elles ne peuvent être acceptées sans une minutieuse vérification. Il n'en reste pas moins qu'il y a encore, dans ce domaine de la primo-infection de l'adulte, d'import-

lantes inconnues, et que la question de l'importance de la prise ganglionnaire n'en est pas une des moindres.

Que les lacunes ainsi mises en évidence ne nous fassent pas sous-estimer la belle somme de connaissances déjà acquise sur la primo-infection. Ces connaissances nous fournissent, pour l'étude des réinfections que nous allons entreprendre, un solide point de départ. En retenant seulement que le chancre est une lésion habituellement unique, pratiquement jamais apicale, le plus souvent accompagnée d'une adénopathie satellite plus volumineuse que la lésion pulmonaire elle-même, nous pouvons aller hardiment de l'avant.

CHAPITRE III

COMMENT DISTINGUER UNE LÉSION DE REINFECTION D'UNE LÉSION DE PRIMO-INFECTION

LE SIÈGE. — LE VOLUME. — LA PRÉTENDUE ALLERGIE HISTOLOGIQUE. — L'ÂGE COMPARÉ DES LÉSIONS. — LA PARTICIPATION GANGLIONNAIRE. — LES CAS ATYPIQUES.

Ce problème est le plus important que nous ayons à résoudre avant d'entrer dans le vif du sujet. Pour étudier les réinfections, il faut d'abord savoir les reconnaître. Elles existent, c'est incontestable ; le premier chapitre nous a fourni de cela des preuves suffisantes, et leur dénomination est parfaitement légitime si elle est employée dans le sens très général de « *nouvelles* lésions d'infection tuberculeuses » sans nulle arrière-pensée bactériologique — puisque les faits ne permettent pas encore d'en avoir. Mais en nous plaçant maintenant à un point de vue surtout pratique, celui du diagnostic anatomo-pathologique immédiat : existe-t-il un ou plusieurs critères permettant, à la table d'autopsie ou devant le microscope, de différencier sûrement nos deux catégories de lésions ? Oui, dans la grande majorité des cas. Mais énumérons auparavant ceux des critères qui ne peuvent absolument pas servir.

A. -- Ce qui ne permet pas de les distinguer

Le SIÈGE tout d'abord. Le chancre peut venir se mettre n'importe où : mais la lésion de réinfection tout autant. La prédominance sous-pleurale est dans les deux cas la même. Il y a bien

la question de la distribution lobaire. Le chancre ne prédomine que de peu dans les lobes supérieurs, alors que la prédominance lobaire supérieure des réinfections est très marquée : PUHL y trouve 77 foyers sur un total de 79, SCHURMANN localise 79 % de ces foyers à trois travers de doigt ou moins de l'extrême sommet, et sans aboutir à des chiffres aussi extrêmes, nous trouvons aux nôtres un siège lobaire supérieur ou moyen dans les trois quarts des cas. Il ne viendrait cependant à l'esprit de personne de juger dans un cas particulier d'après ce seul signe. Tout au plus peut-on faire exception pour les lésions de l'extrême sommet qui, pratiquement, ne sont jamais des chancres. Mais partout ailleurs, le doute subsiste. Il y a des chancres très haut placés, et il y a des réinfections de l'extrême base. Il faut trouver autre chose.

Le volume de la lésion ? Celui d'un chancre ancien est habituellement petit, allant d'une tête d'épingle à un haricot. Celui d'une réinfection guérie est peut-être un peu plus petit. Mais il y a des variations, et on ne peut se diriger sur ce seul élément.

Nous en arrivons à l'ASPECT HISTOLOGIQUE de la lésion, et là, il importe que nous nous arrêtions longuement. Dans son remarquable travail, PUHL soutient, avec beaucoup de modération d'ailleurs, qu'il y a des différences histologiques indiscutables entre une primo-infection et une réinfection. Le foyer de réinfection est plus irrégulier, moins nettement sphérique ou ovalaire. Il a moins de tendance à la calcification et ne s'ossifie presque jamais (3 fois sur 79), alors que le chancre était ossifié dans la moitié des cas de PUHL. La réinfection siège volontiers dans une bronche terminale, alors que le chancre est toujours une pneumonie. Différence capitale enfin, un parenchyme pulmonaire induré, scléreux, anthracosique et souvent atélectasique environne la réinfection, alors que le chancre siège toujours en parenchyme sain.

Si ces caractères différentiels étaient réels, et surtout s'ils étaient constants, le problème serait résolu. Bien des auteurs le croient, et récemment encore, STEFKO et ses élèves PUSYK et STRUKOW sont venus l'affirmer même pour les foyers de SIMON, qui sont des nodules apicaux découverts radiologiquement par SIMON chez certains enfants, nodules apparaissant très tôt après la primo-infection. A en croire ces auteurs, ces lésions, qui sont de véritables métastases précoces du chancre, s'en distingueraient déjà, malgré une date de survenue presque égale, par l'absence ultérieure d'ossification.

Ainsi, il existerait une véritable *allergie histologique*, fai-

sant qu'une lésion tuberculeuse seconde ne peut plus être la même qu'une lésion tuberculeuse première. Les modifications réactionnelles dues à une première atteinte tuberculeuse auraient, lors d'atteintes tuberculeuses ultérieures même lointaines, leurs répercussions jusque dans l'intimité de la vie des tissus : dans chaque lésion, le passé tuberculeux de l'organisme entier déposerait en quelque sorte une signature indélébile.

Nous retrouvons là, poussé jusqu'à l'une de ses conséquences extrêmes, le grand rêve de RANKE. N'oublions pas que ce que RANKE a voulu faire, ce n'est pas, contrairement à ce que l'on croit trop souvent, de diviser simplement la tuberculose en phases cliniques numériquement égales à celles de la syphilis, ni d'assigner à chaque infection tuberculeuse l'inéluctable nécessité de les traverser toutes, ni même, là où le cycle a été complet, d'en affirmer l'accomplissement par un seul et même bacille : mais bien plutôt, de montrer qu'inévitablement, une tuberculose première modifie le cours d'une tuberculose ultérieure, qu'elle le modifie dans un sens toujours le même ; que par une primo-infection l'organisme est ainsi changé qu'il ne peut donner prise immédiatement après, s'il doit y avoir encore activité tuberculeuse, à une forme de tuberculose autre qu'une généralisation, et que s'il doit y avoir encore tuberculose après celle-là, il ne pourra s'agir — *que le bacille en cause soit celui des maladies précédentes ou un nouveau germe venu du dehors* — que d'une tuberculose isolée, d'une phtisie. La théorie de RANKE est donc l'histoire des *allergies d'organe*, des allergies macroscopiques dans la tuberculose, et il devait sembler bien tentant, à l'époque où elle commençait à se répandre, de la compléter par l'établissement d'*allergies cellulaires* ou *tissulaires*, d'allergies microscopiques — dont RANKE lui-même d'ailleurs croyait déjà avoir trouvé quelques-unes, puisqu'il considérait par exemple l'inflammation périfocale comme l'apanage des lésions de primo-infection et de généralisation commençante. Cinq années à peine séparent les publications de RANKE et de PUHL : et le chemin parcouru est déjà considérable.

Que faut-il penser des faits avancés par PUHL ? Eh bien, les différences qu'il veut établir entre primo-infections et réinfections s'observent indiscutablement souvent. Mais pas

assez souvent pour qu'elles puissent apparaître comme la conséquence d'une loi. Et là où elles s'observent, des considérations telles que l'âge des sujets ou le siège des lésions les expliquent suffisamment pour qu'il ne soit pas nécessaire de faire appel à ce *deus ex machina* de la phthisiologie de notre temps, l'allergie.

Voyons en effet les choses de près. Des différences indiquées par PUHL, l'*irrégularité de forme* plus grande des réinfections est un caractère bien vague ; quant à leur *siège bronchique*, c'est là un point impossible à préciser dans la grande majorité des cas. Restent l'*ossification* et l'*état du poumon avoisinant*.

1° *D'abord l'ossification*. D'après la statistique de SCHURMANN, le chancre d'inoculation est de consistance pierreuse plus de 9 fois sur 10 après l'âge de 30 ans. Dans nos cas il l'était 8,3 fois sur 10. Remarquons que la notion de pierreux ne se superpose pas absolument à celle d'ossification ; mais nous avons observé que dans plus de la moitié des cas de nodules pierreux, nodules ne pouvant être fortement entamés au couteau, il existe histologiquement de l'ossification : peut-être, en faisant des coupes en série, en trouverait-on toujours. Peu importe d'ailleurs, puisque nous ne cherchons pas des chiffres absolus, mais simplement de quoi comparer les choses de la primo-infection et celles de la réinfection : ici et là nous parlons de la même consistance pierreuse. Or, dans un grand nombre de nos cas où existaient des nodules de réinfection, il y en avait de pierreux (voir chap. IX). Prenons aussi la statique de SCHÜRMANN. Sur 158 cas de réinfections chez des sujets âgés de plus de 30 ans, il existait, en fait de réinfections à seuls nodules pierreux ou de réinfections mixtes, c'est-à-dire comportant à côté de lésions récentes des lésions pierreuses, 70 cas, soit 44 %. Premier point indiscutablement acquis : *les lésions de réinfection s'ossifient souvent*.

Mais voyons maintenant le détail suivant l'âge : son intérêt est considérable. Nous nous appuierons pour cela sur la statistique de SCHURMANN (voir tableau XV, page 173), qui porte sur des sujets de tout âge, alors que la nôtre ne concerne guère que des sujets ayant dépassé 45 ans. De 30 à 40 ans, le taux des cas avec nodules pierreux sur la totalité des réinfections est de 45 % ; de 40 à 60 ans, il est de 48 % ;

et de 60 à 80 ans, de 45 %. Le pourcentage reste donc à peu près le même — mais *il porte sur des cas de réinfection de plus en plus nombreux avec l'âge*, puisque de la totalité des sujets autopsiés par SCHÜRMANN, 11 % seulement présentaient des lésions de réinfection entre 30 et 40 ans, 18 % entre 40 et 60 ans, et 24 % entre 60 et 80 ans. Cette co-existence d'un nombre de réinfections croissant et d'un taux de lésions pierreuses constant, indique que les lésions pierreuses d'une certaine classe d'âge ne comprennent pas seulement celles de l'âge précédent : car s'il n'y avait que celles-là, la teneur en nodules pierreux aux âges de 40 à 60 et de 60 à 80 ans serait respectivement de 28 % et 36 % contre 48 % et 45 %. Aux éléments déjà existants auparavant sont venus s'en ajouter d'autres qui, aux âges précédents, n'existaient pas ou n'étaient pas encore pierreux. D'où l'irréfutable certitude — deuxième point acquis — *qu'une lésion de réinfection peut devenir pierreuse quel que soit l'âge auquel elle survient.*

Mais la même statistique démontre non moins clairement ceci : c'est que plus une réinfection survient à un âge avancé, moins sa possibilité de transformation pierreuse a de chances de se réaliser. *Et cela même s'il lui en est laissé un temps apparemment suffisant.* Ce temps ne peut se chiffrer qu'approximativement : cependant, puisqu'à 30 ans tous les chancres sont pierreux et que la primo-infection est survenue en moyenne entre 5 et 15 ans, ce temps ne saurait dépasser de 15 à 25 ans — souvent, il est moindre. Dès lors, aux âges de 60 à 80 ans, la quasi-totalité des réinfections observées entre 40 et 60 ans auraient théoriquement eu le temps de devenir pierreuses : or, si elles l'étaient réellement devenues, le taux de la totalité des réinfections en nodules pierreux entre 60 et 80 ans serait non pas de 45 %, mais de 75 %. La différence est énorme : à peine 1/4 des ossifications possibles s'est fait ; alors qu'entre 40 et 60 ans les 3/5 des transformations possibles se sont effectivement réalisées. D'où cette troisième conclusion *qu'une lésion de réinfection devient d'autant plus difficilement pierreuse qu'elle survient plus tard.*

Récapitulons tous ces chiffres :

TABLEAU VI

Ages	Pourcentage des réinfections en nodules pierreux si la transformation pierreuse ne survenait pour aucune des lésions de l'âge précédent.	Pourcentage réellement observé.	Pourcentage qui serait observé si la transformat. survenait pour toutes les lés. de l'âge préc.	Sur les transformat. théoriquement possibles, se sont réellement produites :
40 à 60 ans	28 %	48 %	61 %	60 %
60 à 80 ans	36 %	45 %	75 %	23 %

Ainsi, les lésions de réinfection s'ossifient souvent. Mais elles le font d'autant plus difficilement qu'elles surviennent plus tard, et cela même lorsqu'elles disposent de beaucoup de temps — du temps qui leur aurait suffi si elles étaient survenues en bas âge. Comment expliquer cela ? Deux interprétations s'offrent à l'esprit : ou bien, de par l'âge de leur survenue, elles sont réfractaires à l'ossification — chose impossible, puisque certaines d'entre elles la subissent quand même ; ou bien *le temps nécessaire à cette transformation s'allonge considérablement avec l'âge, et n'est plus celui calculé à partir des données de la jeunesse.*

Cette interprétation est la bonne. Elle cadre avec toutes les données de la pathologie générale, avec l'allongement croissant du temps nécessaire à la consolidation d'une fracture, à la cicatrisation d'une plaie. LECOMTE DU NOÛY n'a-t-il pas montré, avec une rigueur mathématique, « qu'un enfant de 10 ans cicatrise la même plaie cinq fois plus vite qu'un homme de 60 ans ; un blessé de 50 ans, deux fois plus lentement qu'un blessé de 20 ans ». De même que les faits de LECOMTE DU NOÛY, les nôtres concourent à l'établissement de cette si curieuse notion du *temps physiologique* — qui n'est pas le temps *objectif* et égal pour tout le monde, défini

par le mouvement des horloges, mais le temps *subjectif*, celui éprouvé par la conscience et vécu par les tissus, temps défini par la durée d'un même processus physiologique, et donc essentiellement inégal selon les âges, puisque le même processus physiologique se déroule si inégalement vite selon les âges. Nous ne pouvons nous étendre ici davantage sur cette notion, dont l'intérêt est considérable — ne serait-ce que parce qu'elle apporte à une donnée psychologique universelle, celle de l'inégal écoulement du temps vécu par la conscience, un substratum physiologique précis, l'inégale vitesse de déroulement d'un même phénomène biologique.

Mais cette notion du temps physiologique résout lumineusement la dernière inconnue du problème : celle de savoir pourquoi les 9/10 des chancres deviennent pierreux, alors que seule une partie des réinfections subit la même transformation. C'est parce que les réinfections, même les plus précoces, ne surviennent pas, sauf exception, avant 30 ans, alors que le chancre, dans les milieux que nous étudions, est presque toujours acquis avant 15 ou 18 ans. Il est permis de penser qu'entre l'âge de la primo-infection et l'âge des premières réinfections, les différences de potentiel évolutif sont déjà suffisamment grandes pour conditionner, ici et là, un taux d'ossifications ultérieures différent.

Ainsi, les différences d'ossification, premier point qui distinguait primo-infections et réinfections, s'expliquent par autre chose que l'allergie. Il en est de même pour le second.

2° *L'état du tissu pulmonaire environnant.* Ici nous pourrions être bref.

Il est certain que les lésions de réinfection s'entourent volontiers de plages de fibrose assez étendues : lorsqu'il s'agit de réinfections apicales, la chose est même presque constante. Pourtant, un *chancre* apical comporte le même pourtour scléreux et inversement, une réinfection bas située en est bien souvent exempte. C'est donc le *siège* de la lésion qui est ici le facteur déterminant.

Il semble en effet, toutes choses étant égales par ailleurs, qu'une lésion de l'extrême sommet se sclérose mieux qu'une autre, et que, plus encore, elle soit cause de fibrose pour le parenchyme pulmonaire avoisinant. Cela est dû à ce que l'apex comporte une circulation lymphatique très ralentie et que la moindre lésion chronique peut, en interrompant le cours d'une lymphe déjà lente, y provoquer une stase durable, condition éminemment

favorable au développement du collagène et à d'autres modifications tissulaires. Nous aurons à revenir longuement sur ce point lors de l'étude de la pneumonie ardoisée.

Ainsi, la deuxième différence entre primo-infection et réinfection s'explique par le *siège des lésions*, lui-même, dans la mesure où il diffère ici et là, fonction de différences structurales existant entre le poumon infantile et le poumon de l'adulte. Et, en définitive, point n'est besoin de l'allergie pour expliquer ce qui distingue, d'ailleurs tout relativement, l'histologie de la primo-infection de celle de la réinfection.

Mais aux termes de cette première partie, nous ne savons pas encore comment en pratique faire notre diagnostic.

B. — CE QUI PERMET DE DISTINGUER PRIMO-INFECTIONS ET REINFECTIONS

Bien plus que le siège, le volume et tel détail microscopique, deux caractères des lésions méritent avant tout d'être pris en considération : l'âge comparé, et le degré de participation ganglionnaire.

La DIFFÉRENCE D'ÂGE est *a priori* l'essentiel. Devant une lésion calcifiée et une lésion caséuse, on n'hésite pas : la lésion caséuse est une réinfection. Entre un nodule pierreux et un nodule tout juste crétaqué, il y a des années de différence. Les choses sont donc simples lorsqu'on se trouve en présence de réinfections *jeunes*. — soit réellement d'apparition récente, soit plus anciennes, mais peu évoluées en raison de l'âge de leur porteur. Mais bien souvent, il n'en est pas ainsi. La lésion de réinfection est devenue pierreuse comme le chancre, et comme l'organisation qui nous occupe est très imparfaite, même après de longues années d'évolution, il est impossible, devant deux lésions anciennes, de dire laquelle des deux a précédé l'autre. Le diagnostic différentiel par l'âge comparé n'est donc possible que si les réinfections sont jeunes.

Reste dès lors l'étude de la PARTICIPATION GANGLIONNAIRE.

1° LES DONNÉES GÉNÉRALES.

Cette notion est fondamentale. Nous avons vu que l'adénopathie satellite du chancre est généralement nette, caséuse sur une étendue suffisamment grande pour qu'une cicatrice calcifiée ou ossifiée en résulte habituellement. A l'opposé, presque jamais il n'y a d'adénopathie considérable dans une lésion de réinfection. Les ganglions satellites sont sans doute habituellement pris, mais insuffisamment pour qu'il puisse en rester une calcification. Il s'agit là d'un des faits les plus certains de toute l'anatomie pathologique de la tuberculose, formulé en 1914 par MM. RIST et AMEUILLE, confirmé aussitôt par LÉON BERNARD et minutieusement étudié en 1916 par RANKE, qui fit de ce changement du comportement ganglionnaire la manifestation anatomique la plus importante de l'allergie.

Laissons pour l'instant l'interprétation, et insistons encore sur le fait. Les réinfections les plus évolutives, les phtisies les plus pneumoniques et les plus caséifiantes, ne montrent pratiquement jamais d'adénites caséuses comparables à celles d'une primo-infection de gravité identique — comment n'en serait-il pas de même pour les réinfections bénignes et latentes que nous étudions ici ? Il est donc parfaitement légitime de se baser sur l'état des ganglions satellites pour poser le diagnostic de réinfection, *et d'appeler réinfection toute lésion siégeant dans un territoire pulmonaire aux ganglions efférents sains.*

Mais ici se pose une question de la plus haute importance : Y a-t-il, pour une zone pulmonaire donnée, des ganglions lymphatiques en quelque sorte spécifiques, ne recevant de vaisseaux afférents que de ce seul territoire et non de territoires voisins ou opposés ? La question est capitale, mais ne peut recevoir de réponse sans étude préalable des lymphatiques du poumon.

2° LE DÉTAIL ANATOMIQUE : LES LYMPHATIQUES DU POUMON.

Suivons dans cette étude M. ROUVIÈRE, dont le récent ouvrage sur les lymphatiques de l'homme contient une admirable et toute nouvelle description de celles du poumon, basée sur 200 préparations de fœtus et d'enfants. En voici le résumé :

A) *Les ganglions intéressés.* Les groupes ganglionnaires recevant les lymphatiques efférents du poumon sont :

- les ganglions intrapulmonaires,
- les ganglions des pédicules pulmonaires,
- les ganglions prétrachéo-bronchiques et médiastinaux antérieurs gauches.

Les ganglions *intrapulmonaires* se subdivisent en : ganglions *lobaires*, petits et inconstants, et en ganglions *interlobaires*, gros et constants, qui comprennent au moins : deux ganglions *interlobaires droits*, l'un supérieur situé dans l'angle compris entre la bronche et l'artère lobaire supérieure, d'une part, la bronche souche et l'artère pulmonaire droite, d'autre part ; l'autre inférieur de situation homologue ; enfin, un ganglion *interlobaire gauche*.

Les ganglions *du pédicule*, petits relais inconstants intercalés entre les lymphatiques des deux autres groupes et souvent en continuité avec leurs ganglions, peuvent, dans une étude rapide, être passés sous silence.

Enfin, les ganglions *prétrachéo-bronchiques* et *médiastinaux antérieurs gauches*, comprennent :

Les ganglions de la *bifurcation trachéale*, composés en moyenne de 3 à 5 ganglions souvent volumineux, s'allongeant le long du bord inférieur des deux bronches souches, et débordant sur leur face antérieure ;

La grosse chaîne *paratrachéale* droite, faite de 3 à 6 ganglions dont le plus inférieur, le ganglion de la crosse de l'azygos, est particulièrement volumineux ;

Enfin les ganglions supérieurs gauches, qui comprennent : un groupe *sus-bronchique gauche*, en réalité pédiculaire, et simple relai ; un groupe *paratrachéal gauche*, beaucoup plus petit que le droit, et surtout des ganglions *médiastinaux antérieurs*, éléments de la chaîne préaortico-carotidienne, qui sont les plus importants des ganglions supérieurs gauches.

Entre tous ces groupes s'établissent les connexions suivantes :

a) Le ganglion *interlobaire inférieur droit* envoie ses efférents aux ganglions de la *bifurcation* et aux ganglions *interlobaires supérieurs droits* ;

b) Le ganglion *interlobaire supérieur droit*, aux ganglions *paratrachéaux droits* et aux ganglions de la *bifurcation* ;

c) Le ganglion *interlobaire gauche*, aux ganglions supérieurs gauches et aux ganglions de la *bifurcation* ;

d) Les ganglions de la *bifurcation*, au seul groupe *paratrachéal droit* ;

e) Enfin il n'existe que rarement des anastomoses entre le groupe *paratrachéal droit* et le groupe supérieur gauche, groupes qui envoient donc leur lymph séparément, aux confluent veineux jugulo-sous-claviers droit et gauche.

B) *Les territoires lymphatiques du poumon*. — Pour le poumon droit comme pour le poumon gauche, il existe trois territoires lymphatiques : supérieur, moyen et inférieur, territoires dont les limites ne se confondent pas avec celles des lobes.

Au poumon *droit* : le *territoire supérieur*, représenté par la région antéro-interne du lobe supérieur, envoie ses lymphatiques aux ganglions paratrachéaux droits, rarement après interruption dans le ganglion interlobaire supérieur ;

— le *territoire moyen*, représenté par la région postéro-externe du lobe supérieur, le lobe moyen et la région supérieure du lobe inférieur, est tributaire à la fois des ganglions paratrachéaux droits et des ganglions et la bifurcation, avec ou sans relai dans les deux ganglions interlobaires ;

— le *territoire inférieur*, représenté par la partie inférieure du lobe inférieur, est rattaché aux seuls ganglions de la bifurcation.

Au poumon *gauche* : le *territoire supérieur*, comprenant la presque totalité du lobe supérieur, envoie ses lymphatiques aux seuls ganglions supérieurs gauches ;

— le *territoire moyen*, comprenant la partie tout inférieure du lobe supérieur et la partie supérieure du lobe inférieur, envoie ses lymphatiques, avec ou sans relai dans le ganglion interlobaire, aux ganglions supérieurs gauches et aux ganglions de la bifurcation ;

— le *territoire inférieur*, enfin, représenté par la partie inférieure du lobe inférieur, envoie ses lymphatiques aux seuls ganglions de la bifurcation.

Ces détails anatomiques étant donnés, voyons comment se pose en pratique le problème du diagnostic entre primo-infection et réinfection.

3° LES CONDITIONS DU DIAGNOSTIC EN PRATIQUE.

Après examen minutieux des poumons et des ganglions, on se trouve habituellement en présence : d'une part, de plusieurs nodules calcifiés du poumon, d'origine encore indéterminée ; d'autre part, d'adénites calcifiées — portant sur un ou deux groupes, exceptionnellement davantage —, celles-là séquelles certaines de la primo-infection. Etant données les connexions lymphatiques du poumon, quels sont les nodules pulmonaires qui ne peuvent être la cause des atteintes ganglionnaires ? Ces nodules-là seront des réinfections sûres. Le diagnostic d'une réinfection revient donc en pratique à déterminer, devant la séquelle ganglionnaire de la primo-infection, les zones pulmonaires non tributaires du groupe ganglionnaire en cause, et à y rechercher l'existence de nodules tuberculeux.

TABLEAU VII

Les cases montrent les *territoires non tributaires* des 2 groupes ganglionnaires se trouvant sur la même rangée horizontale et verticale (voir l'explication détaillée p. 43).

Groupes pris	Gang. interlob. sup. droit	Gang. interlob. inf. droit	Gang. interlob. gauche	Gang. paratr. droit	Gang. sup. gauche	Gang. bifurcat.
Gang. interlob. sup. droit	Poumon gauche (terr. inf. dr.)	Poumon gauche	Terr. sup. et inf. g. (Terr. inf. dr.)	Poumon gauche (Terr. inf. dr.)	Terr. inf. gauche (Terr. inf. dr.)	Terr. sup. gauche
Gang. interlob. inf. droit	Poumon gauche	Poumon gauche Terr. sup. droit	Terr. sup. et inf. g. Terr. sup. droit	Poumon gauche	Terr. inf. gauche Terr. sup. droit	Terr. sup. gauche (Terr. sup. droit)
Gang. interlob. gauche	Terr. sup. et inf. g. (Terr. inf. dr.)	Terr. sup. et inf. g. Terr. sup. dr.	Poumon droit Terr. sup. et inf. g.	Terr. sup. et inf. g. (Terr. inf. droit)	Terr. inf. gauche Poumon droit	Terr. sup. gauche (Terr. sup. droit)
Gang. paratr. droit	Poumon gauche (Terr. inf. droit)	Poumon gauche	Terr. sup. et inf. g. (Terr. inf. droit)	Poumon gauche (Terr. inf. droit)	Terr. inf. gauche (Terr. inf. droit)	Terr. sup. gauche
Gang. sup. g.	Terr. inf. gauche (Terr. inf. droit)	Terr. inf. gauche Terr. sup. droit	Terr. inf. gauche Poumon droit	Terr. inf. gauche (Terr. inf. droit)	Poumon droit (Terr. inf. gauche)	Terr. sup. droit
Gang. de la bifurcation	Terr. sup. gauche	Terr. sup. gauche (Terr. sup. droit)	Terr. sup. gauche (Terr. sup. droit)	Terr. sup. gauche	(Terr. sup. droit)	Terr. sup. gauche (Terr. sup. droit)

Nous avons donc dressé, pour chaque groupe ganglionnaire pris isolément, puis pour toutes les combinaisons de deux groupes pris ensemble, un tableau des zones pulmonaires chaque fois non tributaires. Les lésions tuberculeuses se trouvant là seront des réinfections (v. tableau VII).

Avant de donner ce tableau, remarquons que :

1) Il n'y est pas tenu compte des anomalies possibles des trajets lymphatiques, les unes congénitales, les autres acquises et peut-être plus fréquentes, déviations se produisant vraisemblablement pour des causes assez diverses. Ce chapitre des déviations lymphatiques acquises est totalement inexploré à l'heure actuelle.

2) D'après certains, l'infection tuberculeuse saute quelquefois un relai ganglionnaire — elle n'en saute d'ailleurs jamais deux, et elle ne saute jamais le gros relai de la bifurcation ou un autre relai médiastinal. Mais cette possibilité, d'ailleurs non démontrée et peu en accord avec les faits expérimentaux, rend nécessaire de distinguer pour chaque groupe ganglionnaire deux classes de zones pulmonaires non tributaires : les unes certaines, puisque l'infection tuberculeuse n'aurait pu en provenir qu'en sautant ou deux relais ganglionnaires, ou le gros relai de la bifurcation, chose impossible ; les autres simplement vraisemblables (placées entre parenthèses dans notre tableau), zones d'où l'infection tuberculeuse aurait tout de même pu provenir en sautant un relai.

Les *conclusions* de cette étude des zones pulmonaires non tributaires sont les suivantes :

1° Etant données les anomalies et les déviations lymphatiques possibles, on ne formule jamais le diagnostic de réinfection avec une certitude absolue.

2° Pour un certain nombre de réinfections, celles siégeant en des territoires pulmonaires séparés de l'atteinte ganglionnaire par au moins deux relais, le diagnostic peut être posé avec une approximation très grande.

3° Pour les réinfections dont le territoire n'est séparé de l'adénopathie primaire que par un seul relai ganglionnaire, le diagnostic n'est posé qu'avec vraisemblance.

4° Dans ces deux cas, si l'on retrouve dans l'une des zones pulmonaires directement tributaires de l'adénopathie, au moins un nodule tuberculeux, qui sera donc le chancre, on asseoit le diagnostic de réinfection porté sur un nodule trouvé ailleurs sur une base fort solide, étant donnée l'unicité habituelle du chancre.

5° Pour les nodules siégeant en des zones pulmonaires tributaires de l'adénopathie, les choses ne sont pas simples. S'il n'y a là qu'un seul nodule, ce sera très vraisemblablement le chancre. S'il y en a plusieurs, on les interprétera en tenant le plus grand compte de l'état des ganglions lobaires. Soit par exemple une calcification d'un ganglion de la bifurcation, un nodule de la zone inférieure droite et un nodule de la zone inférieure gauche. S'il existe en plus une calcification dans un ganglion lobaire inférieur gauche, le nodule de ce lobe sera très justement considéré comme le chancre, le nodule opposé comme une réinfection.

6° En l'absence d'une atteinte ganglionnaire lobaire ou, plus généralement, de l'atteinte d'un ganglion-relai pouvant renseigner sur le cheminement de l'infection tuberculeuse primitive, il devient impossible, lorsque plusieurs nodules anciens siègent dans les zones pulmonaires tributaires de l'adénopathie, de dire par le seul examen macroscopique lequel d'entre eux est le chancre et lesquels sont des réinfections. On ne peut alors qu'affirmer avec une certaine vraisemblance qu'il existe bien ici des réinfections, mais l'on ne peut préciser davantage sans examen histologique comparé des différents nodules.

Telles sont les conditions dans lesquelles s'effectue pratiquement le diagnostic entre primo-infection et réinfections.

Il nous reste maintenant à étudier certains faits assez particuliers qui peuvent constituer, pour le diagnostic qui nous occupe, des causes d'erreur non négligeables : il s'agit des atypies du comportement ganglionnaire.

4° LES ATYPIES DU COMPORTEMENT GANGLIONNAIRE.

Elles peuvent se voir aussi bien au cours de la réinfection qu'au cours de la primo-infection.

Nous connaissons déjà celles de la *primo-infection*. Il y a quelques cas où la part ganglionnaire du chancre peut guérir par cicatrisation hyaline — et être dès lors d'un diagnostic incertain. Il y a les cas, d'ailleurs rares, où la calcification ganglionnaire se résorbe complètement. Il y a enfin les cas, bien peu fréquents en milieu hospitalier, de primo-infection de l'adulte, dans laquelle la participation ganglionnaire, nous l'avons vu, est peut-être d'emblée peu importante. Voilà des faits dont la grande importance doctrinale a déjà été soulignée — mais en pratique,

ils ne constituent une cause d'erreur possible que dans un petit nombre de cas.

Les atypies possibles de la *réinfection* ne sont pas moins importantes à connaître. Laissons ici de côté les énormes adénites caséuses s'observant si souvent chez les noirs au cours des réinfections les plus authentiques : leur existence souligne, une fois de plus, combien, en matière de tuberculose, les lois apparemment les plus générales ne valent que dans des conditions non seulement d'espèce, mais même de race strictement déterminées.

Mais même chez les blancs, il existe des faits indéniables d'adénite caséuse de réinfection, les uns d'ordre clinique, les autres d'ordre anatomique.

A) Parmi les *faits cliniques*, citons d'abord les grosses adénopathies survenant au cours de phtisies évolutives, phtisies autres que de primo-infection. BEITZKE leur a consacré un mémoire d'ensemble : il s'agit volontiers de tuberculoses d'une malignité toute particulière. *Elles sont tout à fait exceptionnelles.*

Dans d'autres cas, il s'agit de grosses adénites sans importante participation pulmonaire. Ces formes peuvent être ou bien *généralisées*, simulant alors à s'y méprendre la maladie de Hodgkin, dont elles ont d'ailleurs l'issue fatale ; ou bien *localisées*, le siège broncho-médiastinal des adénites caséuses étant alors le plus fréquemment observé, forme paucisymptomatique ou latente, parfois simple découverte radiologique, et de pronostic bénin. Ces faits ont été beaucoup étudiés en France ces dernières années : MM. CHABAUD, TROISIER et BARIÉTY, COULAUD et DUGAS, WAITZ, JEANNERET et FAME, en ont rapporté plusieurs cas rassemblés dans l'intéressante thèse de DUGAS. Pour un certain nombre de ces cas, la preuve de leur nature non primaire n'apparaît d'ailleurs pas avec toute l'évidence désirable, puisque la primo-infection préalable n'est pas mise hors de doute par la notion d'une cuti-réaction antérieure positive, mais simplement supposée en raison de très graves possibilités de contamination familiale existant dans ces cas depuis longtemps. Or, certains sujets échappent fort bien à la primo-infection, même après des années d'exposition intense. Mais même si tous ces cas sont des réinfections authentiques, leur rareté reste extrême — ce

qui ne leur enlève d'ailleurs rien de leur intérêt théorique considérable.

B) Après ces faits cliniques, voici, sur un plan de gravité bien moindre, les *faits purement anatomiques*. On trouve quelquefois, à l'autopsie de sujets cliniquement non tuberculeux, un ou plusieurs ganglions broncho-pulmonaires partiellement caséeux : les poumons ne semblent pas présenter trace de lésion tuberculeuse récente, mais renferment par contre constamment les séquelles du chancre, et quelquefois même d'anciennes réinfections. Il ne s'agit donc pas d'adénites de primo-infection. Ces faits ont été mis en évidence pour la première fois par GHON et POTOTSCHNIG, en 1919, et depuis, GHON avec KUDLICH, puis KREIDLER et KUDLICH, n'a cessé d'attirer l'attention sur eux. Dans certains cas d'ailleurs, il ne s'agit pas d'adénites caséeuses véritables, mais simplement de petits tubercules ganglionnaires récents. La mise en évidence de semblables faits n'est nullement exceptionnelle. ANDERS a même prétendu la faire chez 35 % des sujets autopsiés après 45 ans : chiffre manifestement exagéré. Sur 100 autopsies, nous avons observé ce tableau, d'ailleurs sous un aspect atypique, trois fois. SCHÜRMANN l'a observé dans 5 % de ses cas. On trouvera plus loin au chapitre XIII, l'étude détaillée de ces cas.

Cette petite adénite caséeuse, silencieuse et isolée, survenant chez un sujet âgé, primo-infecté et même réinfecté de fort longue date, a vraiment quelque chose de très singulier. GHON, en lui donnant le nom de « lympho-glanduläre endogene Reinfektion » entendait l'expliquer par un mécanisme unique : la reviviscence de la part ganglionnaire du chancre d'inoculation, où quelques bacilles étaient restés virulents. Nous verrons ultérieurement, au chapitre XIII, ce qu'il y a lieu d'en penser. Ici, qu'il nous suffise, après avoir souligné l'intérêt de ces faits, d'en rappeler la fréquence : même pas 5 % des cas. La cause d'erreur n'est vraiment pas considérable.

L'étude de ces atypies ganglionnaires nous amène finalement à deux conclusions, l'une d'ordre pratique, l'autre d'ordre théorique :

En pratique, les atypies ne s'observent pas avec une fréquence suffisante pour constituer une cause d'erreur importante. Et en tenant compte des précautions formulées plus

haut, le diagnostic des réinfections par l'étude des ganglions garde toute sa valeur.

Mais d'un point de vue *théorique*, l'intérêt des atypies ganglionnaires est considérable. Car elles nous font entrevoir toute la complexité des causes qui président au changement du comportement ganglionnaire entre la primo-infection et la réinfection — et c'est l'un des problèmes cruciaux de la tuberculose. Pour RANKE, il n'intervient là qu'une seule cause — l'allergie, c'est-à-dire que le changement de mode réactionnel de l'organisme s'opère par la seule vertu de la première atteinte tuberculeuse. Pour notre part, nous croyons que les choses sont moins simples. Au changement du comportement ganglionnaire, il n'y a pas *une* cause, il y en a vraisemblablement plusieurs, et elles doivent s'intriquer de manière très variable selon les cas. *La différence des âges* auxquels surviennent primo-infection et réinfections en est peut-être la plus importante ; *les modifications ganglionnaires survenues entre temps* en sont peut-être une autre, puisque les ganglions sont soumis à de bien nombreuses agressions infectieuses, toxiques et mécaniques — dont justement la plus fréquente, celle par les poussières, arrive à changer bien des choses ; *le terrain lymphatique*, enfin, ne peut manquer de jouer un grand rôle, au moins pour l'éclosion des atypies — et comment nier l'existence d'un pareil terrain lorsqu'une race entière, la noire, est là pour démontrer que pas plus par leur système lymphatique que par tous les autres, les êtres humains ne sont au départ égaux entre eux !

Reste-t-il après toutes ces causes place pour l'allergie ? La chose est bien probable. Mais n'oublions pas que chez l'homme, l'intervention réelle de l'allergie dans un phénomène est *indémontrable* directement, donc indémontrable en toute rigueur. Une cutiréaction positive ne démontre qu'une chose, l'existence d'une *allergie tuberculinique*, et non pas l'intervention de cette allergie dans les innombrables changements réactionnels de l'organisme que l'on a si joyeusement mis à son compte depuis quelque 25 ans. On l'a fait au nom de l'expérimentation — alors que les données expérimentales ne sont transposables d'un espèce à l'autre qu'avec une grande difficulté, qu'elles le sont particulièrement peu dans ce domaine du comportement ganglionnaire, d'emblée si différent dans chaque espèce, et que de toute manière les

conditions expérimentales ne ressemblent que très loin à celles réalisées par l'infection naturelle. On n'a donc pas le droit d'invoquer à tort et à travers l'allergie, de l'invoquer avant que toutes les autres causes possibles des changements, celles-là directement démontrables, ne soient éliminées — et on ne peut l'invoquer que dans la mesure où cette élimination des autres causes est possible, mesure toujours à la merci de la découverte d'une nouvelle cause venant rétrécir le champ d'interprétation réservé à l'allergie. En procédant ainsi dans l'explication de notre problème, on aura certes perdu en commodité — car l'allergie avait bon dos — mais on aura indiscutablement gagné en rigueur.

Telles sont les considérations qui s'attachent au problème du diagnostic différentiel entre primo-infection et réinfections. Sauf pour les lésions de l'extrême sommet et sauf pour les réinfections jeunes, toutes deux pratiquement d'emblée reconnaissables comme telles, le diagnostic d'une réinfection repose sur l'intégrité des ganglions lymphatiques efférents. Ce diagnostic exige de la circonspection et ne comporte jamais une certitude absolue. Mais il comporte, pour la moyenne des cas, une approximation suffisante. Dans le domaine des choses de la vie, il n'est pas possible d'obtenir davantage.

CHAPITRE IV

REINFECTIONS APICALES ET REINFECTIONS NON APICALES

SUBDIVISION DES RÉINFECTIONS. — DIFFICULTÉ PLUS OU MOINS GRANDE DE LEUR MISE EN ÉVIDENCE. — DÉFINITION DU TERME D'APEX.

Il est connu depuis longtemps que les cicatrices de réinfection tuberculeuse peuvent siéger à n'importe quelle hauteur du poumon. Pourtant, et la chose est singulière, seules les lésions du sommet ont sérieusement retenu l'attention des auteurs. Elles sont sans doute bien plus faciles à trouver et plus fréquentes que les autres. Mais sur ces autres, la notion clinique nouvelle du début fréquemment non apical de la tuberculose aurait dû davantage, depuis 12 ans, attirer l'attention des chercheurs. Si elle ne l'a pas fait, c'est parce que rapidement, alors que la nouvelle doctrine clinique faisait à peine ses premières armes, des anatomo-pathologistes comme LOESCHCKE et GRAEFF vinrent affirmer qu'il n'existait jamais d'éléments tuberculeux non apicaux sans lésions apicales préalables, fussent-elles minimales, voire même invisibles radiologiquement. Certes, des voix discordantes s'élevèrent alors, et la clinique, insoucieuse des byzantinismes de l'anatomie pathologique, garda très justement la notion d'un fréquent début extra-apical de la tuberculose. Mais la sollicitude des anatomistes n'en avait pas moins été rendue aux familières cicatrices de l'extrême sommet. Or, les autres existent ; elles ne sont pas rares ; elles peuvent indiscutablement s'observer sans trace de lésion de l'apex ; et dans la phthiséogénèse, ces atteintes non apicales jouent peut-être un rôle plus important que les indurations si souvent discrètes de l'extrême sommet.

Aussi allons-nous, pour bien marquer toute l'étendue de ce nouveau domaine de la tuberculose latente, scinder en deux l'étude morphologique des cicatrices de réinfection, et étudier séparément lésions apicales et lésions non apicales. On est à la fois gêné et encouragé à procéder de la sorte. Gêné par la difficulté de définir clairement le terme de sommet — n'y a-t-il pas presque autant de sommets que d'auteurs ? Gêné aussi par la considération que les mêmes problèmes — date de survenue, origine exogène ou endogène, avenir bactériologique — se posent pour les deux classes de lésions, et recevront ici et là les mêmes réponses ou les mêmes absences de réponse.

Mais à côté de ces similitudes existent tout de même, entre nos cicatrices, de très réelles différences. Les unes sont théoriques et portent sur leur mécanisme d'apparition et de développement histologique, qui n'est pas tout à fait le même à l'extrême sommet et à d'autres hauteurs du poumon ; les autres sont d'ordre pratique et portent sur bien des points : mise en évidence des lésions, difficulté du diagnostic de tuberculose, difficulté du diagnostic de réinfection, fréquence — et il n'est peut-être pas inutile de montrer d'emblée, dans un raccourci schématique, en quoi consistent principalement ces différences pratiques.

A. -- Différences entre réinfections apicales et non apicales

a) Déjà la *mise en évidence* diffère du tout au tout ici et là. Celle des cicatrices apicales est très facile. Il s'agit habituellement de cicatrices pleuro-pulmonaires : il suffit donc, sans couper quoi que ce soit, de regarder les sommets des poumons pour y apercevoir d'emblée une ou plusieurs plages blanchâtres, jaunâtres ou bleuâtres, de taille et de forme très variables, souvent un peu déprimées par rapport au parenchyme avoisinant. Un palper rapide montre qu'il y a là une induration modérée, souvent bien limitée et peu étendue en profondeur : il n'en faut pas plus pour affirmer avec certitude l'existence d'une plage cicatricielle de l'apex.

Combien plus difficile, par contre, est la mise en évidence

des lésions non apicales ! Celles-là sont souvent uniquement parenchymateuses, bien qu'en général sous-pleurales, et on a beau couper le poumon en mille morceaux, on ne les voit presque jamais. Car seul leur centre, fait d'une masse crétaée, calcifiée ou ossifiée, donc blanc-jaunâtre, tranche nettement sur le parenchyme avoisinant : or, comme il s'agit de lésions ayant en moyenne de 1 à 4 mm. de diamètre, le nombre de chances que l'on a de tomber juste sur ce centre est infime, même avec un grand nombre de coupes. Il faut donc se servir du palper ; la lésion est en effet toujours très dure. Exploration aisée dans les parties supérieures du poumon, où l'épaisseur du parenchyme n'est pas grande, — mais combien plus difficile dans les parties moyennes ou inférieures de l'organe ! Et des difficultés supplémentaires surgissent bien souvent du fait de la présence d'œdème, d'infarctus ou de foyers broncho-pneumoniques. Il faut alors, il faut toujours couper chaque lobe en très minces tranches et palper longuement chacune d'entre elles. Sans beaucoup de patience, on ne trouve rien. Ainsi, les foyers apicaux ne se manquent jamais, les foyers non apicaux passent inaperçus avec la plus grande facilité.

b) Pour le *diagnostic de tuberculose*, les difficultés sont exactement inverses. Les cicatrices non apicales sont aisément attribuées à la tuberculose ; car ce sont des foyers encapsulés à centre nécrotique, le plus souvent calcifié ou ossifié : à de rares exceptions près, seule la tuberculose donne cela. (Nous expliquerons au chapitre IX pourquoi nous excluons de notre étude de la réinfection non apicale les lésions purement fibreuses, bien que beaucoup d'entre elles soient vraisemblablement tuberculeuses). Tout autre est le tableau des lésions de l'extrême apex. Sans doute peut-il y avoir là souvent, tout comme ailleurs, des lésions à centre nécrotique, aisément étiquetées tuberculeuses ; mais plus souvent encore, on ne trouve macroscopiquement que des masses de sclérose noire. C'est le tableau bien connu de la *pneumonie ardoisée*, devant lequel rien n'évoque d'emblée le diagnostic de tuberculose. Bien plus, même histologiquement, on éprouve les plus grandes peines à démontrer la nature bacillaire d'une partie de ces lésions : nous le dirons longuement par la suite.

c) Pour le *diagnostic de réinfection*, nouveau changement.

Nous avons longuement montré, aux chapitres II et III, que seules les lésions de l'extrême sommet s'interprètent d'emblée comme des réinfections, avec de très faibles chances d'erreur ; pour les autres, le diagnostic de réinfection, porté d'après l'état des ganglions satellites, est quelquefois hérissé de difficultés.

d) Il y a enfin, entre les deux groupes de lésions, une différence d'une particulière importance : c'est leur *fréquence*. Celle des lésions apicales — ne discutons pas pour l'instant leur nature tuberculeuse — est considérable, puisqu'elle atteint en milieu hospitalier, environ 80 % des sujets âgés autopsiés. Les cicatrices non apicales, elles, sont bien moins fréquentes. Nous n'en avons trouvé que dans 59 % des cas — et c'est déjà un chiffre bien supérieur à ceux des rares auteurs ayant prêté leur attention à cette localisation des réinfections. Des techniques plus sensibles que le simple palper — la radiologie *post-mortem*, par exemple — en montreraient sans doute davantage.

Ainsi, de très réelles différences séparent les deux groupes de lésions. Il est donc parfaitement légitime de les étudier séparément. Et notre exposé y gagnera en clarté.

Mais qu'allons-nous appeler sommet du poumon ?

B. — Définition du terme d'apex

Il existe de très nombreuses définitions du sommet du poumon :

1) La définition classique, celle de ЛУСЧКА, appelle apex tout le parenchyme situé au-dessus d'un plan passant par le bord supérieur du deuxième arc costal.

2) Plus récemment, ANDERS a distingué :

L'apex du poumon, qui représente pour lui et d'autres auteurs, tout ce qui est au-dessus d'un plan horizontal passant par le bord supérieur du premier cartilage costal.

Le vertex du poumon : c'est tout le parenchyme sus-jacent au plan, très oblique en bas et en avant, de la première côte : somme toute, le poumon extra-thoracique.

Le culmen enfin, qui est le point le plus haut situé du poumon. Ce serait, géométriquement, le sommet du vertex ; c'est pratiquement, sur le poumon en place, du fait de son inclinaison particulière, un point un peu postérieur, qui répond juste à la tête de la première côte, et qui est donc intra-thoracique.

3) La question a été dernièrement reprise par les travaux de LUCIEN, GRANGÉARD et WEBER. Ces auteurs, montrant la variabilité de la ramescence des bronches, mais la constance des limites périphériques de leurs territoires, appellent apex le territoire pulmonaire desservi par la bronche apicale, l'une des quatre branches de division de la bronche lobaire supérieure. Les limites inférieures de ce territoire, donc constantes malgré la variabilité de ramescence de la bronche apicale, longent en avant le bord inférieur de la deuxième côte, en dehors son corps et en arrière son bord supérieur : exceptionnellement (dans 0,75 % des cas), une scissure véritable vient dessiner ces limites. L'apex ainsi compris est divisé en deux segments par la projection de la clavicule.

Voilà une définition anatomique précise, très voisine d'ailleurs de celle de LUSCHKA, et logique, puisqu'elle repose sur la notion de l'unité bronchique. Il serait donc bien tentant de l'adopter ici. C'est malheureusement impossible, car la zone ainsi délimitée est énorme et, WEBER le premier le remarque, les lésions que l'on y rencontre sont d'aspect, de taille et de potentiel évolutif bien dissemblables — ce qui démontre, entre parenthèses, qu'il n'y a nullement uniformité lésionnelle pour un territoire de bronche primaire donné. Il serait d'ailleurs cliniquement absurde d'appeler apicale une lésion se projetant sous la clavicule. Or, notre étude demande un sommet de pathologie et non d'anatomie pure.

Voilà pourquoi nous allons appeler sommet le segment de poumon sus-jacent à un plan horizontal passant par la face supérieure de la clavicule. Ce sommet est représenté très grossièrement par une calotte de sphère de 2 à 3 cm. de hauteur, distance séparant, à 4 cm. de la ligne médiane, le point le plus élevé du poumon de la clavicule (ROUVIÈRE). C'est là le sommet de l'auscultation ; c'est celui de la radiologie ; c'est celui où les cicatrices prennent si souvent le singulier aspect de la pneumonie ardoisée ; c'est donc celui que tout concourt à nous faire adopter, et que nous adoptons.

CHAPITRE V

LES LÉSIONS APICALES MACROSCOPIQUEMENT TUBERCULEUSES

DONNÉES GÉNÉRALES. — FRÉQUENCE. — LES LÉSIONS RÉCENTES. — LES LÉSIONS CALCIFIÉES OU OSSIFIÉES.

I. — DONNEES GENERALES. - FREQUENCE

Quelles lésions peut-on, en l'absence de toute tuberculose clinique, rencontrer au niveau des sommets des poumons ? On peut y rencontrer des lésions très diverses que nous allons, d'après leurs caractères macroscopiques, grouper sous 3 chefs :

Des tuberculoses discrètes récentes ;

Des tuberculoses discrètes cicatrisées, macroscopiquement certaines ;

Enfin, des pneumonies ardoisées, pour lesquelles le diagnostic de tuberculose ne saurait être qu'histologique.

Les caractères différentiels de ces trois catégories de lésions se comprennent d'eux-mêmes. Les premières comportent un ou plusieurs nodules caséeux, de volume faible ; les secondes, un ou plusieurs nodules calcifiés ou ossifiés, généralement très petits ; les dernières, enfin, sont représentées par ces masses de sclérose anthracosique sans nécrose macroscopique, pneumonies ardoisées sur lesquelles nous avons déjà dit quelques mots. Inutile de souligner qu'il existe tous les intermédiaires entre nos trois groupes, qu'un nodule calcifié à centre encore un peu mou se place entre les deux premiers groupes et qu'une plage scléreuse permettant, lors d'une

exploration patiente, l'énucléation de quelques minuscules copeaux de chaux, se situe tout naturellement entre les deux derniers. Notre subdivision n'en répond pas moins, dans la généralité des cas, à des différences macroscopiques nettes.

Quelle est la fréquence respective de ces 3 catégories de lésions ? Envisageons là ici seulement pour l'ensemble des sujets étudiés, sans tenir compte de leur âge. Non pas que la question de l'âge n'ait aucune importance, elle en a même une très grande, puisque le nombre absolu des lésions comme la proportion en pneumonies ardoisées augmente très régulièrement avec l'âge. Mais nous en parlerons lors d'un chapitre ultérieur (chapitre XI).

Sur les 100 sujets que nous avons étudiés, tous adultes âgés, sauf 9 exceptions, de plus de 45 ans, nous avons trouvé 23 sujets à sommets totalement indemnes, soit 23 % ; 9, soit 9 %, avaient des lésions tuberculeuses récentes, dont 4 aux deux sommets, 3 du seul côté droit et 2 du seul côté gauche. 19, soit 19 %, y avaient des lésions cicatrisées, dont 7 bilatérales, 7 droites et 5 gauches. Enfin, 49, soit 49 %, présentaient des pneumonies ardoisées, dont 20 étaient bilatérales, 14 droites et 15 gauches. Ainsi, sur 100 sujets adultes, cliniquement non étiquetés tuberculeux, on trouve — dans le milieu de l'Assistance Publique de Paris s'entend — 2 à sommets indemnes, 1 à tuberculose apicale récente, 2 à tuberculose apicale macroscopique cicatrisée, et 5 avec pneumonies ardoisées. Ces chiffres, en raison du total de cas assez restreint, n'ont qu'une valeur relative et, encore une fois, demandent à être précisés en fonction de l'âge des sujets étudiés. Ils n'en montrent pas moins d'emblée que dans près d'un tiers des cas, la tuberculose apicale, d'ailleurs minime, est évidente macroscopiquement ; et que dans près d'une autre moitié, les sommets sont également altérés, mais que le diagnostic exact relève alors de l'examen microscopique : problème difficile que nous soulèverons longuement plus loin. Etudions maintenant les deux premiers groupes de lésions.

II. — LES TUBERCULOSES DISCRETES RECENTES

Même pour ces lésions très jeunes, de notables différences de maturité histologique peuvent s'observer.

1° Parmi nos huit cas, l'un se trouvait à un stade extrêmement précoce, celui où l'alvéolite fibrino-leucocytaire initiale présente tout juste les premiers signes de la caséification commençante.

OBS. 44. — Cér... Charles, 55 ans, salle Siredey, 5 octobre 1937.

a) Poumons sensiblement normaux. Œdème léger des deux lobes inférieurs ;

b) A l'extrême *sommet droit*, presque immédiatement sous la plèvre, un nodule induré du volume d'un haricot. Plèvre correspondante ni symphysée, ni rétractée, à peine épaissie, mais très anthracosique. A la coupe, le nodule apparaît *caséux* ;

c) Rien au *sommet gauche* ;

d) Le *chancre d'inoculation* siège près de la face antérieure du lobe inférieur droit, vers son milieu : gros pois calcifié. Le ganglion interlobaire inférieur droit est totalement calcifié, avec petits fragments osseux. Les autres ganglions sont anthracosiques et durs, sans foyers macroscopiques de tuberculose récente ;

e) *Microscopiquement* : le nodule apical droit est constitué par une plage lobulaire d'alvéolite fibrineuse et leucocytaire. En certains points, foyers très limités de caséification. Important afflux de polynucléaires. Pas trace de réaction folliculaire. Au Ziehl, extrême richesse en bacilles de Koch.

Un pareil stade ne peut évidemment être observé qu'exceptionnellement, puisqu'il ne dure que fort peu de temps. RUBINSTEIN et TRIUSS en rapportent deux exemples. D'autre part, dans les travaux déjà anciens de BIRCH-HIRSCHFELD, SCHMORL et ABRIKOSOFF, destinés à étudier l'extrême début de la tuberculose apicale de l'adulte, on trouve mention de plusieurs faits analogues. Trois des cas d'ABRIKOSOFF en particulier, réinfections indiscutables puisque l'existence d'anciennes calcifications ganglionnaires s'y trouve rapportée, comportent de pareilles zones pneumoniques (cas 2, 3 et 6). Tous ces faits, rares sans doute, démontrent que dans cette région si particulière à bien des égards, le début de la tuberculose peut être aussi exsudatif que partout ailleurs.

2° Plus souvent, on observe des aspects différents, les lésions sont alors déjà du type nodulaire. En voici 3 exemples :

OBS. 32. — Man... Jean, 25 ans, salle Verneuil, 17 août 1937. Péritonite appendiculaire.

a) Lobes supérieurs normaux. Léger œdème des lobes inférieurs.

b) Au *sommet gauche*, bride vélamenteuse. A son point d'implantation pulmonaire, *importante induration de 1 centimètre de diamètre* environ, de consistance moyennement ferme, de couleur blanchâtre, se détachant mal de celle du tissu environnant. C'est une *caséification récente*.

c) *Sommet droit* indemne.

d) Le *chancre d'inoculation* siège à 3 centimètres en-dessous du sommet droit, immédiatement sous la plèvre : nodule crétaqué du volume d'un petit pois. Dans un ganglion lobaire homologue, lésion analogue du volume d'une lentille.

e) *Histologiquement*, 2 volumineuses masses caséuses occupent la plus grande partie de la coupe. Plus de fibres élastiques en leur centre. L'une de ces plages apparaît déjà nettement limitée par un tissu de granulation tuberculeux ; l'autre, beaucoup plus volumineuse, est entourée de nombreux tubercules giganto-cellulaires ; il y a un commencement de sclérose de pénétration. L'un des tubercules atteint la plèvre en un point et en dissocie la limitante élastique pour réaliser ainsi un tubercule pleuro-pulmonaire giganto-cellulaire, en regard duquel vient s'implanter la bride. Au pourtour de ces lésions, emphysème atrophique considérable.

OBS. 76. — Madame Aub..., 46 ans, Bouilly, 21 janvier 1938. Cancer de l'utérus.

a) Adhérences de la moitié supérieure et postérieure du lobe supérieur droit. Pleurésie séro-fibrineuse gauche. Dans le lobe inférieur gauche, 2 foyers blanchâtres affleurant la plèvre : microscopiquement, métastase cancéreuse.

b) À l'extrême *sommet droit*, zone indurée de 2 centimètres, affleurant une plèvre nullement modifiée, et comprenant quelques nodules nécrotiques entourés d'une zone d'importante splénisation.

c) *Sommet gauche* indemne.

d) Le *chancre d'inoculation* est retrouvé dans la languette inféro-externe du lobe supérieur gauche : nodule pierreux du volume d'un petit pois ; petits foyers ossifiés dans deux ganglions lobaires homologues, d'ailleurs également envahis par le cancer.

e) Lésion de *réinfection ancienne non apicale* du lobe inférieur

droit : gros pois pierreux de l'extrême base droite, sans foyer tuberculeux dans le groupe ganglionnaire satellite, gros et microscopiquement cancéreux.

f) Examen microscopique du sommet droit : 2 fragments sont prélevés. L'un ne montre pas trace de tuberculose. C'est un gros nodule cancéreux à centre nécrotique. Les lymphatiques péri-lobulaires et péribroncho-vasculaires de la zone avoisinante sont bourrés de cellules néoplasiques. L'autre fragment ne montre pas trace de cancer. Il y a là quelques tubercules récents siégeant à distance de la plèvre et se présentant sous forme de tubercules conglomérés très peu caséux, les uns très riches en cellules épithélioïdes et géantes, les autres déjà fortement pénétrés par du collagène. A noter encore un énorme épaississement des cloisons interlobulaires, siégeant aussi bien à distance des foyers tuberculeux qu'à leur immédiat voisinage ; enfin la présence de deux plages de suffusions sanguines intra-alvéolaires.

Ce cas est intéressant, en ce qu'il montre des lésions de réinfection *récente* chez une femme décédée d'un cancer. Pareille éventualité n'est pas rare. Nous l'avons encore observée dans nos cas 50 et 61 (chap. IX). Dans un travail déjà ancien et fort intéressant, W. FISCHER avait attiré l'attention là-dessus. Chez 57 sujets décédés de cancer, cet auteur avait observé 14 fois des foyers tuberculeux récents, d'ailleurs très petits et cliniquement latents. L'influence favorisante du cancer sur la tuberculose n'est donc pas un mythe.

OBS. 30. — All... Berthe, 66 ans, salle Richet, 12 août 1937. Poumon d'aspect normal.

a) Adhérence du *sommet droit*. Induration de sa partie toute supérieure sur une hauteur de 3 centimètres. A la section, traînées noirâtres, indurées, irradiant en tous sens et s'épaississant par places en nodules mi-caséux, mi-crétacés.

b) Aspect identique, bien qu'un peu moins marqué, au *sommet gauche*. L'un des nodules, de la grosseur d'un petit pois, est une caséification toute récente.

c) *Chancre d'inoculation* : part pulmonaire non retrouvée. La part ganglionnaire est représentée par plusieurs fragments lenticulaires calcifiés siégeant dans 2 ganglions du groupe paratrachéal droit. Rien dans les autres ganglions.

d) Examen *histologique du sommet droit* : plusieurs masses nécrotiques firement grenues, sans résidus élastiques, apparaissent entourées d'épaisses coques hyalines, presque dépourvues d'éléments cellulaires. La structure du poumon environnant est totalement bouleversée. Il y a là quelques tubercules géantocellulaires ou scléreux, quelques gros amas de lymphocytes, de

plasmocytes et d'autres éléments cellulaires, surtout une énorme prolifération conjonctivo-élastique. Cette hyperplasie anarchique des fibres collagènes et élastiques efface entièrement le dessin alvéolaire du poumon. Entre les éléments néoformés, nombreux capillaires dilatés, et cellules chargées de charbon. L'hyperplasie porte également sur les parois vasculaires, dont les tuniques élastiques apparaissent épaisses et flexueuses, et dont presque toutes les lumières sont rétrécies par une endovascularite proliférante très accusée. En regard de ce bouleversement total du parenchyme pulmonaire, l'épaississement de la plèvre par quelques couches de tissu hyalin reste des plus modérés.

e) *Sommet gauche* : aspect identique. Le nodule caséeux récent, examiné séparément, est constitué par une pneumonie lobulaire très comparable à celle du cas 44.

Ainsi, la tuberculose réalise à l'extrême sommet ce qu'elle réalise partout ailleurs. Il y a là sa pneumonie fibrino-leucocytaire initiale, allant vers une caséification rapide ; puis, ses grandes plages caséuses à structure alvéolaire encore reconnaissable ou déjà effacée, avec la réaction folliculaire épithélioïde ou gigantomaculaire de la périphérie — et déjà, l'enkystement par de minces fibrilles collagènes apparaissant en plein caséum aussi bien qu'à la périphérie, entre les cellules ; fibrilles s'épaississant peu à peu pour se souder en épais trousseaux rapidement dégénérés en tissu hyalin, et murant solidement la nécrose centrale. On observe, d'autre part, ces aspects si particuliers, d'ailleurs rares, de follicules gigantomaculaires ou fibreux, développés sans trace de caséum, comme si la réaction cellulaire et productive s'était amorcée sans l'habituel stimulant de la caséification préalable. Tous les aspects schématisés de la tuberculose s'observent donc là, et non moins toutes ses inconnues.

Mais trois points particuliers méritent d'être soulignés.

En premier, l'importance considérable que prend très précocement la sclérose. Nous insisterons longuement sur ce point par la suite.

En second, l'état de la plèvre. Elle semble souvent se comporter avec une grande indépendance par rapport au poumon sous-jacent. Ici, d'énormes lésions l'affleurent, et elle réagit à peine. Là, quelques discrets nodules à distance en ont fait une couenne épaisse. Plus loin, envahie par un seul petit follicule, elle s'est amarrée par une épaisse bride à la paroi du thorax. Il semble donc que les atteintes de la plèvre ne

se fassent pas toutes par contiguïté, et que des lésions à distance puissent, peut-être par l'intermédiaire des troubles circulatoires qu'elles conditionnent, l'altérer tout autant. Bien souvent, cette altération est dépourvue de toute spécificité histologique.

Troisième point — sur lequel nous n'apportons pas de faits personnels — : *où se fait l'extrême début de ces lésions apicales ?* On l'a tour à tour localisé dans les bronchioles terminales et dans les alvéoles. La question a fait couler beaucoup d'encre et remonte au moins à BIRCH-HIRSCHFELD, qui avait essayé, voici 40 ans, de démontrer sur une grande échelle la presque constance du début bronchique (29 fois sur 32). Malheureusement la lecture de ses observations n'est guère convaincante — il s'agit de cas trop avancés et d'ailleurs insuffisamment étudiés microscopiquement. Bien plus important et solide — car basé sur des coupes en série — est le travail d'ABRIKOSOFF, dont 2 cas sur 8 (Cas 2 et 5) semblent indiscutablement concerner des débuts bronchio-laires ; pour les autres, on ne peut guère se prononcer, quoique l'auteur le fasse. En France, l'idée d'un début alvéolaire — dans la mesure où on ne le croyait pas interstitiel — a toujours prévalu. En Allemagne, LOESCHKE l'a vigoureusement défendu voici 13 ans, en expliquant les choses ainsi : début dans les alvéoles centro-acineux, accumulation des sécrétions alvéolaires dans la bronchiole terminale, partie étroite de l'arbre bronchique ; de là, infection des bronchioles acineuses restantes et de leur territoire par aspiration, descente du processus tuberculeux le long de la bronche lobulaire, et oblitération caséuse de cette bronche, d'où atélectasie du parenchyme lobulaire non encore tuberculeux. Explication des plus ingénieuses, mais non universellement acceptée, puisque l'année suivante, SCHURMANN, après observation de 15 cas, penchait de nouveau en faveur du début bronchique, sans l'affirmer formellement.

C'est un problème bien difficile à résoudre. Il faut des cas extrêmement récents, étudiés minutieusement par des coupes en série. Or bien peu d'observateurs ont tenu compte de cette double nécessité. Notons simplement une constatation souvent faite vient à l'appui du début alvéolaire : c'est que l'on n'observe pratiquement jamais d'atteinte tuberculeuse bronchique sans atteinte alvéolaire concomitante, alors que l'inverse s'observe quelquefois. La méthode expérimentale, appliquée dans des conditions très voisines de celles de l'homme, aurait d'ailleurs aussi son mot à dire. Pour l'instant, il semble bien que le problème ne soit pas résolu.

III. — LES LÉSIONS TUBERCULEUSES CICATRISÉES MACROSCOPIQUEMENT CERTAINES

Nous avons déjà dit comment se présentent macroscopiquement ces lésions : ce sont des plaques densifiées noirâtres *présentant à la coupe de petits fragments de chaux*.

L'étendue de ces cicatrices est très variable ; il en est qui ont à peine 2 centimètres de diamètre et restent bien superficielles ; d'autres au contraire occupent toute la calotte apicale et se prolongent assez loin en profondeur par d'importantes travées scléreuses.

Le volume des fragments calcifiés ne dépasse presque jamais celui d'un petit pois et reste habituellement bien moindre — de l'ordre d'une tête d'épingle.

Le nombre est également des plus variables : de 1 à 4 en général ; mais toujours, l'examen microscopique en montre davantage, car même des nécroses très limitées, invisibles macroscopiquement, peuvent aboutir à la calcification.

Enfin, ces fragments ont pour dernier caractère d'être entourés d'une *épaisse capsule* — anneau hyalin qui tranche même sur l'induration cicatricielle diffuse environnante — et de ne pas adhérer à cette capsule, s'en énucléant donc avec une facilité très grande, si grande même que malgré une décalcification prolongée, le rasoir du microtome en fait sauter plus d'un.

Nous allons donner le détail de 4 observations (sur un total de 19). Il est bien difficile de les classer d'après leur ancienneté, car presque toutes comportent des lésions d'âge différent, et presque toutes se ressemblent.

La première cependant — non étudiée microscopiquement — concerne un cas assez récent.

1) OBS. 90. — Des... Eugène, 57 ans, salle Josias, 4 mars 1938. Aortite syphilitique. Sclérose rénale. Mort par insuffisance cardiaque.

Splénisation modérée des deux poumons. Foyers de broncho-pneumonie aux deux bases.

a) Au lobe supérieur droit, dans son tiers antérieur et externe, un foyer pierreux gros comme un pois. Juste au-dessous, un

minuscule foyer calcifié. Dans le tiers inférieur, vers son milieu, un foyer pierreux gros comme une lentille. Dans le lobe moyen, un petit foyer pierreux gros comme une lentille. Dans le ganglion interlobaire supérieur droit, un fragment pierreux gros comme une lentille. *L'un des foyers pulmonaires est donc le chancre, les autres peut-être des réinfections.* Rien dans les autres ganglions.

b) Rien au *sommet droit*.

c) Immédiatement sous l'*extrême sommet gauche*, petite induration. A la section, *cinq petits foyers crétacés* blancs-jaunâtres, de consistance grumeleuse, dont aucun ne dépasse le volume d'un patit pois. Le poumon environnant est peu induré et non anthracosique. La plèvre adjacente n'est pas épaissie.

Il s'agit donc ici de réinfections apicales indiscutables, non encore calcifiées.

Voici maintenant des cas beaucoup plus anciens :

2) OBS. 48. — Wim... Alfred, 71 ans, Claudé-Bernard, 16 octobre 1937. Poumon très œdémateux.

a) A *droite*, dans le *lobe moyen*, nodule osseux de la taille d'un pois. Au *lobe inférieur*, à l'union des tiers supérieur et moyen de la face postérieure, un nodule lenticulaire. Le ganglion interlobaire inférieur droit présente un petit copeau calcifié. *L'un des deux nodules pulmonaires est donc le chancre.*

b) A *gauche*, dans le *lobe inférieur*, à l'union des tiers supérieur et externe de la face postérieure, un nodule pierreux gros comme un grain de mil. Rien dans les ganglions gauches. *C'est une réinfection non apicale.*

c) Au *sommet droit*, grosse cicatrice de la taille d'une pièce de 1 franc. Plèvre épaissie avec grosse anthracose. A la section, une vaste zone très dense avec petits points calcifiés. Rien dans les ganglions efférents. *C'est une réinfection apicale.*

d) Au *sommet gauche*, cicatrice analogue, un peu moins étendue, mais très fortement indurée.

e) *Examen microscopique :*

Sommet droit : On peut y distinguer les quatre territoires suivants :

A) Une vaste plage de nécrose en voie de calcification, non immédiatement sous-jacente à la plèvre. Cette plage n'est pas encapsulée et se continue insensiblement avec les régions voisines. Son aspect n'est pas homogène : elle renferme quelques résidus de fibres élastiques, dessinant ici et là une charpente d'alvéole ou de vaisseau, des amas de charbon extra-cellulaire, et surtout de nombreuses fibrilles de collagène parcourant en tous sens la nécrose, sans nulle part se substituer complètement à elle. Nulle part il n'y a d'élément cellulaire.

B) A distance, quatre petits tubercules calcifiés ou hyalins, eux aussi loin de la plèvre. Tous sont entourés d'une épaisse coque hyaline. Deux ont un centre nécrotique très avancé en voie de calcification, un troisième est hyalinisé même en son centre, avec gros amas de charbon dans l'interstice des fibres hyalines, et le dernier, encore nécrotique en son centre, est peut-être, de par la disposition annulaire de ses fibres élastiques bien conservées, un tubercule à siège bronchique.

C) L'intervalle des deux régions sus-décrites et le restant de la coupe est occupé par l'habituelle prolifération conjonctivo-élastique, ici à prédominance hyaline, là mixte, plus loin en plages serrées d'alvéolite fibreuse. Même hyperplasie élastique et conjonctive des vaisseaux.

D) A ces aspects cicatriciels s'oppose de manière saisissante l'image de la région pleurale, séparée des zones sous-jacentes par une grosse bande hyaline. Là, exubérance de gros vaisseaux peu altérés, capillaires gorgés de sang, amas d'anthraxose, prolifération collagène commençant à minces fibrilles et surtout, énormes amas de lymphocytes, de plasmocytes et de grands monocytes s'allongeant en longues bandes sous une plèvre non épaissie. Il y a là tous les signes d'une grosse activité circulatoire sous-pleurale, s'opposant à l'aspect inerte des régions sous-jacentes.

Sommet gauche : Lésion bien moindre. Bandes d'alvéolite fibreuse et de sclérose conjonctivo-élastique à élastine désimprégnée. Gros épaississement de la plèvre. Plus loin, symphyse interpleurale, sous forme d'un tissu graisseux aréolaire, avec quelques vaisseaux et quelques fibres conjonctives. En un point, juste sous la plèvre, *gros amas hyalin en voie d'ossification*, avec ébauche de formation de cavités médullaires très riches en éléments cellulaires et en charbon.

Ce cas est d'une remarquable richesse. On y voit rassemblées, tant au point de vue macroscopique que microscopique, toutes les lésions de tuberculose latente que peut présenter un poumon. On y trouve le chancre ; à son voisinage, des nodules d'interprétation incertaine, puisqu'ils peuvent aussi bien relever de la primo-infection que de la réinfection ; ailleurs, d'indiscutables réinfections non apicales ; enfin deux réinfections apicales. Histologiquement, on y voit des nodules tuberculeux cicatriciels de tous aspects, allant de la nécrose encore persistante jusqu'à l'ossification ; de vastes plages de sclérose conjonctivo-élastique, de l'alvéolite fibreuse, les images d'hyperactivité pleurale, enfin celles de la symphyse.

Nous serons plus bref sur les cas suivants :

3) OBS. 47. — Sau... Marie, 78 ans, salle Richet, 10 octobre 1937. Œdème limité au poumon gauche.

a) Au lobe supérieur gauche : deux nodules calcifiés : l'un gros comme un pois, vers le tiers inférieur et antérieur de la face externe ; l'autre plus petit, à la même hauteur, sous la face postérieure. Les ganglions efférents lobaires sont tous durs et hyalins, l'un d'entre eux est à moitié calcifié. *L'un ou l'autre de ces nodules peuvent être le chancre.*

b) Réinfection calcifiée lenticulaire du tiers inférieur de la face antérieure du lobe supérieur droit. Les ganglions efférents sont hyalins, mais non calcifiés. Tous les autres ganglions droits ou gauches sont sains.

c) Au sommet droit, très beau foyer de réinfection avec épaississement pleural modéré, mais grosse induration sous-jacente. A la coupe, quelques trainées épaisses et anthracosiques, *séparées par de minuscules points jaunâtres de chaux.*

d) Au sommet gauche : Foyer moins étendu, mais présentant sensiblement les mêmes caractères. A noter ici la forte rétraction de la plèvre.

e) *Examen microscopique.*

Sommet droit : Un nodule à centre ossifié, dont l'os a en partie sauté. Un nodule calcifié à énorme coque hyaline ; autre nodule calcifié à distance. Dans les alvéoles avoisinants, pas d'alvéolite fibreuse, mais de l'œdème — œdème bien plus important que celui des alvéoles étrangers à la cicatrice, œdème terminal celui-là. L'alvéolite fibreuse n'apparaît qu'à distance, tellement serrée que la texture alvéolaire n'est plus reconnaissable par places — c'est devenu une sclérose conjonctivo-élastique anarchique. Plèvre ne paraissant pas épaissie.

Sommet gauche : Une simple plage d'alvéolite, bien moins avancée qu'à droite. A noter qu'il persiste pas mal de cellules dans les alvéoles, en général détachées de la paroi et chargées de charbon.

4) OBS. 70. — Sur... Edmond, 71 ans, salle Percepied, 11 décembre 1937. Enorme hypertrophie de la prostate : cancérisation ? Cystostomie.

Poumon droit énorme, gorgé de sang, alors que le gauche est remarquablement exsangue. Petit noyau blanchâtre du lobe supérieur gauche. Microscopiquement, infarctus récent.

a) Dans le lobe supérieur gauche, à la partie tout inférieure de la languette antérieure, un nodule gros comme un pois, pierreux. Deux foyers ossifiés lenticulaires dans deux ganglions lobaires supérieurs et dans le gros ganglion interlobaire. *Le nodule pulmonaire est donc le chancre.*

b) A droite sur la face supérieure du lobe moyen, un très dur élément en cocarde, à centre calcifié. La totalité des ganglions droits et les ganglions gauches autres que les sus-nommés sont normaux. *Ce nodule est une réinfection non apicale.*

c) *A l'extrême sommet droit*, cicatrice importante de tuberculose abortive. Il s'agit de 7 ou 8 nodules de la taille d'un petit pois, de couleur blanc-jaunâtre, calcifié, s'énucléant facilement du parenchyme environnant qui est noirâtre, anthracosique et induré, avec forte rétraction de la plèvre. Quelques tractus fibreux irradiant de cette lésion centrale et présentent encore 2 ou 3 nodules aberrants, tous calcifiés.

d) *A l'extrême sommet gauche* l'aspect est à peu près le même qu'à droite, bien que les lésions soient un peu moins étendues.

e) *Examen microscopique.*

Sommet gauche : On note plusieurs nodules tuberculeux anciens, d'aspect variable. Les uns sont à grosse coque hyaline, à centre régulièrement calcifié ; un autre ne présente qu'une mince coque hyaline et contient en son centre, irrégulièrement nécrotique, une grande quantité de cristaux d'acides gras ; d'autres plus nombreux, sont presque entièrement constitués par du tissu hyalin dont la partie centrale, teintée en orange pâle au VAN GIESON, semblent être fortement altérée ; enfin, en un point, on note en plein tissu hyalin l'apparition de cellules isolées ressemblant à des ostéoblastes et d'une petite cavité remplie de plusieurs boyaux cellulaires. Il semble s'agir d'une ossification commençante.

Dans l'intervalle des nodules, on note l'aspect habituel ; c'est la pneumonie ardoisée avec son ratatinement des alvéoles, son énorme épaissement de la paroi élastique qui dessine un réseau irrégulièrement flexueux, sa disparition du revêtement alvéolaire et son comblement de la lumière par un tissu collagène jeune, riche en capillaire. En certains points, la prolifération conjonctivo-élastique est d'une densité telle que le dessin alvéolaire s'en trouve entièrement effacé. La richesse de la coupe en charbon est considérable : il s'agit le plus souvent de gros grains extra-cellulaires, remplissant en amas épais les interstices du collagène intra-alvéolaire ; ici et là, le charbon se trouve à l'intérieur de grosses cellules à poussières. La plèvre n'est pas intéressée par la coupe.

Sommet droit : L'aspect est en tous points semblable. Mais ici, la plèvre est intéressée par la coupe. Sa limitante élastique présente un épaissement considérable. Par delà, on note le même aspect d'hyperactivité fonctionnelle que dans l'observation 48 : nombreux vaisseaux et capillaires gorgés de sang, énormes amas de charbon réalisant un véritable tatouage de la plèvre ; par places, afflux de lymphocytes et de monocytes ; plus loin enfin, c'est une dernière grosse bande de tissu collagène qui vient délimiter le poumon vers la périphérie.

4) OBS. 59. — Dup... Alphonse, 46 ans, salle Lancereaux, 19 novembre 1937.

Symphyse totale des deux plèvres rendant très difficile l'extraction des organes thoraciques. On note :

a) *A droite, de très grosses cicatrices de tuberculose abortive.* Elles s'étendent sur la totalité de l'apex et la moitié supérieure de la face supérieure du lobe supérieur, et consistent en une induration pulmonaire diffuse, totalement anthracosique, de 3 à 4 millimètres d'épaisseur selon les points, sans nodules calcifiés discernables à de rapides sections : cette zone cicatricielle siège sous un épaississement pleural considérable. Pas d'autres foyers cicatriciels dans ce poumon. La totalité des ganglions efférents (lobaire supérieur, interlobaire supérieur, médiastinaux) sont normaux. Il s'agit donc d'une réinfection indiscutable.

b) *Au sommet gauche, atteinte moindre, se limitant strictement à la zone apicale.* L'aspect est en tous points comparable au précédent. Mais ici, deux amas ganglionnaires lobaires supérieurs sont totalement calcifiés. Il n'y a pas d'autre atteinte tuberculeuse dans ce lobe. Il s'agit donc sûrement d'un *chancre d'ino-culation apical*. Les autres lymphatiques gauches sont normaux.

c) *Examen microscopique.*

Sommet droit : La lésion est presque uniformément du type pneumonie ardoisée. En un seul point, d'énormes amas de tissu hyalin enserrent un tissu de granulation à fibroblastes et à cellules du type épithélioïde : on ne peut affirmer sûrement qu'il s'agit d'un nodule tuberculeux — et c'est le seul endroit de la coupe où ce diagnostic puisse être envisagé avec vraisemblance.

Partout ailleurs, c'est l'habituelle sclérose conjonctivo-élastique dense, respectant par endroits la topographie alvéolaire du poumon, la mutilant en d'autres. Mais quelques particularités méritent d'être notées :

La finesse du collagène et sa richesse en éléments cellulaires et en capillaires. C'est une sclérose jeune ;

L'existence d'alvéoles atelectasiés ;

La présence de nombreux amas de lymphocytes, volontiers au contact d'un vaisseau ;

Le très grand nombre de cellules à poussière altérées, dont les placards agglomérés viennent obstruer nombre d'alvéoles et de bronchioles ;

L'énorme épaississement des cloisons interlobulaires.

A ces histoires détaillées, nous n'allons pas ajouter de description d'ensemble. Ce qui caractérise toutes les observations rapportées, c'est l'association de deux catégories de lésions : les unes en foyer — nodules tuberculeux hyalins, calcifiés, ou ossifiés ; les autres diffuses, scléreuses exubérantes remplissant tout le parenchyme pulmonaire apical laissé libre par les lésions en foyer. On trouvera une description plus détaillée des nodules dans le chapitre IX (cas

avec réinfections non apicales) ; et une description de la sclérose — , qui peut se présenter sous forme d'alvéolite fibreuse systématique, ou de sclérose conjonctivo-élastique anarchique, ou des deux — dans le chapitre VI, consacré à la pneumonie ardoisée. Les nodules des observations rapportées sont en effet les mêmes que ceux des réinfections non apicales, et leurs sclérose est bien la même que celle des pneumonies ardoisées : ce qui leur est particulier, *c'est l'association constante des deux catégories de lésions*. Sauf exception, on n'observe jamais de lésion tuberculeuse apicale qui ne s'entoure, au bout d'un certain temps, d'une sclérose extraordinairement abondante, comme on n'en voit, à étendue lésionnelle égale, dans nul autre segment du poumon. A l'explication de ce curieux phénomène, dont les conséquences peuvent être importantes, l'étude de la pneumonie ardoisée se montrera particulièrement propice. Pour l'instant, bornons-nous à le signaler.

CHAPITRE VI

LE PROBLEME DE LA PNEUMONIE ARDOISEE ETUDE MORPHOLOGIQUE

HISTORIQUE. — ETUDE MACROSCOPIQUE. — ETUDE MICROSCOPIQUE. — LA PNEUMONIE FIBREUSE. — LA SCLÉROSE CONJONCTIVO-ÉLASTIQUE ANARCHIQUE. — LES LÉSIONS DE NÉCROSE ASSOCIÉES.

Il y a un mystère de la pneumonie ardoisée. La lésion est décrite depuis longtemps. LAENNEC en parle, CRUVEILHIER lui donne son nom, tous les grands anatomo-pathologistes du siècle dernier la connaissent. Déjà sa nature tuberculeuse fait l'objet de discussions — mais c'est en 1900, que s'ouvre, par la publication du mémorable travail de NAEGELI, l'attribuant formellement à la tuberculose, un débat que 39 années de discussions véhémentes n'ont pas encore épuisé. Ce débat met en lumière des incertitudes très grandes.

D'abord quelques mots d'historique — bien qu'au terme de son étude il reste bien plus de noms que de faits. Les principaux détracteurs de la théorie tuberculeuse ont été LUBARSCH, GOERDELER, BEITZKE, BLUMENBERG, SCHUERMANN, BOEHNE, KALBFLEISCH ; ses plus ardents défenseurs ASCHOFF avec ses élèves FOCKE, ANDERS et OLIVA, puis HUEBSCHMANN, GRAEFF, enfin LOESCHCKE avec ses élèves ZEISS et BAAR. En France, délaissant les incertitudes de l'étiologie, on s'est davantage attaché à l'étude morphologique de la lésion. D'admirables descriptions en ont été données par TRIPIER, et surtout par LETULLE, qui classe bien la lésion dans le cadre des scléroses systématisées tuberculeuses qu'il vient de créer avec M. BEZANÇON, mais n'en reste pas moins sur une sage réserve quant à la signification exacte de la lésion.

En 1937, enfin, apparaît le premier travail qui fasse, en déniaut à la pneumonie ardoisée une origine tuberculeuse, l'effort de lui assigner avec précision une étiologie autre, chose qu'aucun des

détracteurs de la théorie tuberculeuse n'avait jusqu'alors entreprise — et de rassembler en faveur de cette nouvelle étiologie quelques éléments de preuve : c'est le travail de DAVSON et SUSMANN, qui attribue la pneumonie ardoisée à l'action de la silice.

S'il n'y avait dans tout cela qu'une discussion entre fervents d'anatomie pathologique, il serait permis de ne pas trop s'attarder. Mais la question de la pneumonie ardoisée est réellement très importante ; l'intérêt qu'on lui a témoigné est légitime, car cette banale petite fibrose de l'extrême sommet soulève des problèmes d'étiologie et de pathogénie tels que toute la pathologie respiratoire s'en trouve intéressée.

Le problème *étiologique* prime naturellement l'autre. Si la pneumonie ardoisée est vraiment tuberculeuse, elle démontre, puisqu'elle est bien fréquente et qu'elle n'est pas une primo-infection, la fréquence, la presque constance de la tuberculose de réinfection. Par extension, le problème des rapports entre tuberculose abortive de réinfection et phtisie devient, au moins en partie, celui des rapports entre pneumonie ardoisée et phtisie ; et du même coup se trouve soulevé celui du début apical ou extra-apical de la phtisie. C'est bien sous cet angle que la pneumonie ardoisée a depuis longtemps retenu l'attention de l'école allemande. — Si notre lésion n'est pas tuberculeuse, l'autre cause capable de déterminer une si fréquente altération organique mérite assurément d'être connue de très près.

D'autre part, quelle que soit l'étiologie de la lésion, comment ne pas être frappé par l'incertitude de sa *pathogénie* ? Elle ne ressemble à rien de ce que donne habituellement la tuberculose — mais elle ne ressemble pas davantage à ce que donnent habituellement les autres étiologies invoquées. Pourquoi cet aspect si particulier ? Comment, par quelles étapes intermédiaires se réalise-t-il ?

C'est donc à une triple incertitude, étiologique, pathogénique et pronostique que nous avons à répondre. Mais auparavant, il sied de donner de la pneumonie ardoisée une description morphologique précise, que nous basons sur l'étude macroscopique et microscopique de nos 49 cas personnels.

I. — ETUDE MACROSCOPIQUE

La pneumonie ardoisée ne se confond avec rien d'autre. Elle siège à l'extrême sommet, souvent un peu en arrière, quelquefois un peu en avant ou nettement plus bas. C'est un placard circulaire ou ovalaire, ayant en moyenne de 1 à 3 centimètres de diamètre, nettement en retrait sur le parenchyme avoisinant. Plus rarement, il s'agit d'une ou de plusieurs bandes transversales, volontiers frontales ; quelquefois, d'un ensemble de petits épaissements lenticulaires, ressemblant à de grosses têtes d'épingles piquées dans la calotte de l'extrême apex. La couleur est tantôt blanc nacré ou jaune ivoire, tantôt d'un bleu pâle, irisé, prenant ici toutes les nuances grises de l'acier, tournant là aux tons gris-violacés de l'ardoise ; — rarement, la couleur est franchement noire.

Le *palper* fournit une sensation caractéristique : celle d'une induration diffuse, assez homogène, peu profonde, très bien limitée à la périphérie — induration bien moindre que celle d'une calcification, bien qu'encore considérable. Dans les cas nets, elle est comparable à celle d'un ongle.

A la *section*, on traverse un tissu dur, lardacé, criant sous le couteau — mais nulle part, *conformément à la définition que nous adoptons et qui exclut du cadre de la pneumonie ardoisée tout ce qui est macroscopiquement déjà tuberculeuse évidente*, il n'y a de nodules calcifiés ou ossifiés. La tranche de section est toujours noire, homogène, ne montrant pas trace de cavités aériennes — alors que le parenchyme immédiatement environnant en montre toujours, et d'emphysémateuses. En profondeur, la plage de pneumonie ardoisée ne s'étend guère sur plus de quelques millimètres ; mais elle envoie quelquefois des prolongements linéaires que l'on peut suivre assez loin.

Dernier point important : la lésion ne siège que rarement en regard d'une symphyse pleurale ou d'une bride. C'est le contraire des lésions macroscopiquement tuberculeuses étudiées précédemment — qui sont volontiers amarrées à la paroi par une adhérence.

II. — ETUDE MICROSCOPIQUE

Rien n'est plus varié et riche de tons qu'une coupe de pneumonie ardoisée. C'est même, après coloration combinée des fibres élastiques et du collagène (WEIGERT, VAN GIESON), un véritable enchantement. L'enchevêtrement des tissus paraît inextricable. Mais peu à peu, les aspects s'ordonnent, et on arrive à classer les lésions observées en 3 groupes, qui coexistent bien souvent sur une même coupe.

La pneumonie fibreuse, ou sclérose conjunctivo-élastique systématique. — C'est l'aspect type. Le dessin alvéolaire est non seulement conservé, mais accentué. Les alvéoles sont comblés par du tissu fibreux.

La sclérose conjunctivo-élastique anarchique. — C'est un stade plus avancé, mais inconstant. Le dessin alvéolaire a disparu. On ne voit plus qu'un incroyable fouillis de fibres élastiques et collagènes.

Les lésions associées de nécrose en voie d'organisation. — Il s'agit de microscopiques plages calcifiées ou ossifiées, ou encore de nodules hyalins denses. Ces lésions sont loin d'être constantes. Elles qui, précédemment, dominaient le tableau et ne laissaient à la pneumonie fibreuse qu'un rôle de remplissage, ont maintenant perdu la première place. Elles ne s'observent qu'ici et là, exiguës trouvailles au sein de vastes plages de fibrose, et manquent bien souvent complètement, sans que l'on puisse penser qu'elles aient jamais existé. Elles restent cependant importantes, nous verrons plus loin pourquoi.

C'est la pneumonie fibreuse qui nous retiendra le plus longtemps.

A. — La pneumonie fibreuse

Caractère principal de cette lésion : la topographie alvéolaire est respectée. On est devant un poumon. Mais la richesse d'altération qu'il présente est singulière. Dans le territoire de la lésion, tous les éléments constitutants du pou-

mon ont souffert, et gravement. Etudions successivement la paroi de l'alvéole, son revêtement, son contenu, l'état des bronches et des vaisseaux, enfin la plèvre et les cloisons interlobulaires.

1° L'épaississement de la *paroi alvéolaire* est énorme. C'est comme si le contour de l'alvéole avait été tracé à l'encre de Chine. Mais seule l'hyperplasie des fibres élastiques en est responsable. Ces fibres sont augmentées d'épaisseur, énormes, parfois doublées ou triplées ; elles sont augmentées en nombre, volontiers disposées en plus d'une rangée dans une même paroi d'alvéole ; enfin, au lieu d'être faiblement incurvées comme normalement, elles sont flexueuses et ondulées, ressemblant, lorsque le Weigert les a colorées en noir, à de monstrueux spirochètes. Leur trajet flexueux s'explique d'ailleurs par la forte diminution de calibre de l'alvéole, dont les parois, pour s'adapter à un contenu moindre, se sont ratacinées et plissées comme un ballon de baudruche dégonflé. — Par la triple action de l'épaississement, de la multiplication et du plissement des fibres, se trouvent ainsi tressées d'épaisses nattes élastiques, qui sont peut-être l'élément le plus curieux de la pneumonie ardoisée.

S'agit-il d'un tissu élastique normal ? Il ne le semble pas. On observe de bien fréquentes solutions de continuité entre les alvéoles — ceci peut-être simple conséquence du plissement ; mais la structure des fibres tend, elle aussi, à se modifier, s'effiloche en un fin chevelu ou se pelotonne quelquefois en grosses boules ; surtout, les affinités tinctoriales tendent à changer, et lorsque, sur une même coupe, les fibres sont ici d'un brun sale et là d'un noir d'encre, on est obligé de penser qu'il ne s'agit pas partout du même tissu élastique, que souvent même, il ne peut plus être question de tissu élastique. Physiologiquement d'ailleurs, ce tissu a perdu sa raison d'être.

Que deviennent les capillaires des parois ? Leur sort est variable. En général ils disparaissent. Mais dans les stades jeunes, non seulement ils sont encore là, mais ils apparaissent même particulièrement turgescents. Ils suivent d'ailleurs le sort des capillaires néoformés intraalvéolaires. La prolifération fibreuse ne les étouffe qu'au bout d'un temps assez long. Mais la lésion vieillie est exsangue.

2° Voyons maintenant le *revêtement alvéolaire*. Lui aussi disparaît. Lorsque la pneumonie ardoisée est constituée, les

parois alvéolaires se réduisent à leur seule charpente élastique. Mais il y a des cas apparemment atypiques, riches en éléments cellulaires d'origine alvéolaire : la relative pauvreté de leur sclérose montre cependant rapidement qu'il ne s'agit là que de lésions jeunes, qui deviendront un jour aussi pauvres en cellules que les autres.

Par quelles modifications passe le revêtement de l'alvéole avant de disparaître ? Nous distinguerons 4 aspects, qui peuvent se suivre, mais aussi coexister :

a) Ou, bien la cellule alvéolaire prend par place une forme cubique, cylindrique ou vaguement fusiforme, mais reste attachée à la paroi de l'alvéole ; des cellules aplaties y sont encore nettement reconnaissables.

b) Ou bien, la totalité du revêtement a subi la métaplasie cubique — ce qui, joint à l'habituel rétrécissement de la lumière alvéolaire, réalise un aspect typique d'atélectasie. Il y a des cas où le nombre d'alvéoles ainsi atélectasiées est vraiment considérable. Mais le plus souvent il n'en existe que peu ou pas du tout. Aussi, dans ces cicatrices apicales « atélectasiques », comme les appelle LOESCHKE, l'atélectasie ne joue-t-elle en fait qu'un rôle bien effacé. Il est vrai que nous employons ce terme dans le sens que lui donnaient les anciens anatomistes, celui de retour du poumon à l'état fœtal, ce qui implique la métaplasie cubique de son revêtement alvéolaire. C'est là la seule atélectasie légitime, comme l'enseigne depuis longtemps M. AMEUILLE. Les autres atélectasies, surtout celles décrites à l'envie par les cliniciens depuis quelques années, ne sont le plus souvent que des collapsus alvéolaires sans métaplasie cubique, quand elles ne sont pas tout autre chose.

c) D'autres fois encore, le revêtement s'est détaché de la paroi. Cet aspect s'observe fréquemment. Il y a d'ailleurs toutes les transitions entre ce stade et le précédent. Il est même rare d'observer un revêtement métaplasique qui ne soit détaché de sa paroi au moins en un point. A un degré de plus, le détachement s'est fait pour la moitié du revêtement qui a préalablement subi la métaplasie — bien que ceci ne soit pas constant. Les cellules peuvent se détacher isolément ou en longs placards. Il semble que la chose survienne volontiers lorsque du collagène commence à se former dans la paroi de l'alvéole, ou à son immédiat contact — fait très justement remarqué par MM. HUGUENIN et DELARUE pour l'éclosion même de la métaplasie cubique, et qui semble non moins s'observer lorsque, dans ces scléroses lentes, la cellule alvéolaire tombe. Peut-être d'ailleurs n'y a-t-il là, au moins en partie, qu'une modification d'ordre cadavérique. Mais peut-être aussi la chose se produit-elle du vivant du sujet et représente-t-elle un trouble trophique — assertion assez difficilement démontrable avec certitude.

Quel est le sort des cellules tombées dans l'alvéole ? On ne peut l'observer directement : mais ce qui est certain, c'est que dans les lésions anciennes, les cellules intraalvéolaires ont disparu, et avec elles toute trace du revêtement alvéolaire.

d) Certains éléments persistent cependant assez longtemps : il semble s'agir de ceux ayant été appelés dans la lumière alvéolaire pour un important travail de phagocytose. Souvent en effet, on observe des *cellules à poussière*. Ce sont de grands éléments à contour polygonaux, ayant parfois plus d'un noyau, présentant un protoplasme altéré, comme momifié selon l'heureuse expression de M. POLICARD, et surtout, renfermant des grains de poussière. Parmi ces grains, ceux de charbon — plus exactement de suie, comme l'a montré M. Policard — se reconnaissent d'emblée à leur couleur noire. Mais il en est d'autres que leur réfringence, égale à celle du baume du Canada, habituellement employé pour monter les coupes, ne fait reconnaître que si l'on a monté la coupe à la gélatine glycerinée : ce sont les particules translucides de *silice*. Leur importance est considérable, nous le verrons longuement par la suite. Les cellules à poussière peuvent rester longtemps à l'intérieur des alvéoles, isolées ou agglomérées en placards : mais elles ne persistent pas indéfiniment. Certaines sont sans doute expectorées ; d'autres, gravement lésées par les particules de silice, substance cytotoxique au premier chef, finissent par se désintégrer et disparaître, libérant ainsi leur charge de poussière avant d'avoir pu l'amener dans les espaces lymphatiques, émonctoire naturel du poumon. Aussi retrouve-t-on dans les alvéoles d'importantes quantités de poussière libre, dont certaines finissent d'ailleurs tout de même par pénétrer dans les espaces lymphatiques, par un mécanisme encore mal connu. De tout cela, nous reparlerons longuement plus tard.

Ce sont là les modes d'évolution par lesquels peut passer le revêtement alvéolaire. Quel qu'en soit le déroulement, il finit toujours par disparaître.

3° *Le contenu de l'alvéole.* — Laissons de côté le contenu possible en cellules alvéolaires, que nous venons d'étudier. C'est du collagène que nous voulons parler maintenant. *Le comblement des alvéoles par du collagène est, avec l'hyperplasie élastique, l'élément le plus caractéristique de la pneumonie ardoisée.* Lui aussi se présente sous des aspects variables. Le début en est presque insaisissable. Il ne s'agit absolument pas d'une prolifération conjonctive développée à partir d'un tissu de granulation. Cette fibrose ne se produit nullement comme celle d'une pneumonie simple évoluant vers l'organisation.

On sait que lorsqu'une pneumonie à pneumocoques doit s'organiser, elle montre, en un point du moule fibrineux intraalvéolaire, la pénétration d'un tissu riche en capillaires et en fibroblastes, tissu né d'éléments homologues de la paroi de l'alvéole ; et bien que l'on ne puisse affirmer que ces fibroblastes soient réellement la cause de la production du collagène et non, comme le soutient avec tant de vraisemblance NAGEOTTE, sa conséquence — cellules émigrées vers un collagène qui serait formé directement, par métamorphose, aux dépens de la fibrine, — il n'en reste pas moins que la fibrose intraalvéolaire pneumococcique se déroule toujours en présence d'un grand nombre de cellules et de capillaires, d'un véritable tissu de granulation. Peut-être existe-t-il un pareil mode de fibrose intraalvéolaire pour certains exsudats fibrineux tuberculeux : divers faits peuvent le faire penser, et plusieurs auteurs (CEELEN, HUBER) le soutiennent.

Mais dans la pneumonie ardoisée, rien de pareil. Entre l'alvéole comblé de collagène et l'alvéole vide, on n'observe jamais l'alvéole à exsudat fibrineux envahi de fibroblastes. Et les stades initiaux de la fibrose restent ici difficiles à interpréter. On peut cependant remarquer que bien des alvéoles en voie de sclérose apparaissent remplis d'œdème. Nous disons œdème faute d'un meilleur terme, car il ne s'agit pas du tout de l'œdème pulmonaire habituel, précipité par les fixateurs en grumeaux. C'est plutôt, entre les fibrilles en voie de formation, un voile léger qui serait d'un sépia sale au Weigert-Van Gieson et d'un bleu pâle au trichrome de Masson si on pouvait lui attribuer une couleur certaine, voile qui ne recouvre qu'incomplètement l'alvéole, mais n'en diminue pas moins la luminosité générale de la coupe. La chose est aussi difficile à décrire qu'aisée à voir. C'est dans ce curieux milieu intraalvéolaire qu'apparaissent les premières fibres de collagène.

Elles sont tout d'abord d'une ténuité extrême. Leur couleur n'est pas celle de la fibrine, mais n'est pas non plus franchement celle du collagène. Elle est d'un bleu trop pâle au trichrome de Masson, d'un brun rougeâtre au Weigert-Van Gieson. Il s'agit vraisemblablement de précollagène. Les fibrilles s'épaississent peu à peu, s'allongent, se conglomerent et alors prennent nettement les couleurs du collagène. Ces modifications des affinités tinctorielles ne sont vraisemblablement que la traduction de modifications chimiques ou physico-chimiques, faisant d'un milieu intercellulaire inorga-

nisé un tissu véritable, le tissu fibreux. Mais ce n'est pas par la grossière méthode des colorations que nous pénétrerons dans leur intimité.

A ce moment, on rencontre dans le tissu collagène quelques fibroblastes, vraisemblablement issus de cellules alvéolaires. On y rencontre surtout un nombre non négligeable de capillaires distendus et gorgés de sang. C'est une lésion en pleine activité. Les fibres de collagène s'épaississent encore, se disposent en tous sens à l'intérieur de l'alvéole, où elles dessinent les tourbillons et les lacis les plus variés, chevauchant même sur plusieurs parois ou se poursuivant quelquefois en de longs filaments sur plusieurs segments du conduit aérien, lorsque le hasard de la coupe a intéressé leur orifice de communication.

C'est ainsi que se présentent le plus grand nombre de pneumonies fibreuses. Mais il n'est pas rare que les choses aillent plus loin encore. Les fibres se gonflent alors, deviennent turgescentes, perdent toute trace d'élément cellulaire ou vasculaire, et se colorent en rose pâle à l'éosine : c'est la dégénérescence hyaline. Elle atteint quelquefois des zones alvéolaires étendues, mais ne s'observe presque jamais sur la totalité de la lésion. Ceci indique clairement que loin de se prendre tous en même temps, les alvéoles ne sont atteints que peu à peu, ce qui permet de les surprendre à des stades évolutifs très variés. Retenons ce point, qui nous servira lors de l'étude pathogénique de la lésion.

Une dernière complication peut s'observer. Dans de vieilles plages de pneumonie hyaline, certaines zones se teintent uniformément en jaune ocre au Weigert-Van Gieson : on croirait être devant de la nécrose. Mais une analyse plus poussée montre un dessin net d'alvéolite hyaline, que seule sa couleur distingue du pourtour : les fibres élastiques sont en effet à peine tracées, comme « désimprégnées », et le tissu hyalin n'a plus sa belle couleur rose. Ces plages se fondent insensiblement dans la fibrose environnante normale. Elles ne s'observent qu'assez rarement — il faut des pneumonies ardoisées anciennes et étendues. L'impression de nécrose qu'elles donnent de prime abord n'a rien de trompeur : il s'agit de tissus très mal nourris qui subissent des modifications secondes par ischémie, chose absolument banale au sein de cicatrices étendues. Ici, les modifications ne vont pas jusqu'à la nécrose véritable : il n'y a qu'une momification des segments intéressés. Elles restent donc bien distinctes des nécroses tissu-

lares primitives, par action directe de l'agent pathogène, dont nous verrons plus loin la fréquente existence au sein de la pneumonie ardoisée.

Voilà pour l'élément fondamental du poumon, l'alvéole. Voyons maintenant ce que deviennent bronches, vaisseaux, plèvre et cloisons interlobulaires.

4° *Les bronches.* — Leurs modifications sont assez comparables à celles des alvéoles. Il ne s'agit bien entendu, dans ce segment tout périphérique de la calotte apicale, que de bronches de petit calibre, intralobulaires. Leur épithélium a disparu — altération cadavérique banale. Mais leur paroi s'est considérablement hyperplasiée, aussi bien aux dépens des fibres élastiques que de la couche musculaire. La lumière de la bronche est quelquefois comblée ou fortement rétrécie par du tissu fibreux, voire par quelques trousseaux musculaires lisses ; mais souvent aussi, elle est conservée et même élargie. On y observe, tout comme à l'intérieur de l'alvéole, des cellules à poussière. D'une manière générale, la bronche devient, dans cette région profondément modifiée, assez difficile à reconnaître.

Existe-t-il fréquemment, dans les segments bronchiques situés en amont de la pneumonie ardoisée, des oblitérations *totales* dues à des foyers crétacés ou fibreux ? C'est là la théorie soutenue par LOESCHCKE qui, nous l'avons vu au chapitre précédent, considère la pneumonie ardoisée comme l'atélectasie d'une portion de lobule dont la bronche serait oblitérée par une bronchite tuberculeuse. LOESCHCKE apporte à l'appui de ses dires de fort belles reproductions de pareilles bronchites oblitérantes, crétacées ou fibreuses : on ne peut donc nier leur existence. Il reste à savoir si elles sont constantes ou simplement fréquentes. Nous en avons vu — et uniquement des fibreuses — 4 ou 5 fois. Mais nous n'avons fait chaque fois que plusieurs coupes, et non des coupes en série. Ceux des auteurs qui en ont fait (FÖCKE, BESSIN, OLIVA) ne semblent pas les avoir vues plus souvent. BAAR, élève de LOESCHCKE, publie neuf ans après le mémoire de LOESCHCKE, des données numériques sur ce point : en appelant tuberculeuses les pneumonies ardoisées montrant ou bien des aspects microscopiques de nécrose, ou bien des bronchites fibreuses oblitérantes, il trouve 18 cicatrices tubercu-

leuses sur 30. Or, nous le verrons plus loin, l'existence de masses nécrotiques n'est pas rare au sein de ces coupes. C'est dire que même avec la technique des coupes en série, les oblitérations totales de la bronche lobulaire ne sont pas fréquentes au cours de la pneumonie ardoisée. Et remarquons qu'il ne s'agit guère que d'oblitérations fibreuses et non crétacées. Aussi doivent-elles être considérées non pas comme la cause de la pneumonie fibreuse, mais bien plutôt comme sa conséquence, comme la traduction d'une tendance particulièrement envahissante de la fibrose. Sinon, elles ne s'observeraient pas aussi inconstamment.

5° *Les vaisseaux*. — Ici encore, les modifications sont importantes. Pas un vaisseau, artère ou veine, n'est normal dans une plage de pneumonie fibreuse. Toutes les tuniques sont atteintes. On note une *endovascularite* proliférante marquée : elle peut aller jusqu'à l'obstruction complète du vaisseau, bien que ceci ne soit pas la règle ; plus souvent, il n'y a qu'un rétrécissement, concentrique ou irrégulier, de la lumière. Pour la *tunique moyenne*, c'est une hyperplasie considérable portant sur les fibres musculaires et plus encore sur les fibres élastiques, qui viennent cerner la lumière du vaisseau d'un trait particulièrement net. Il est d'ailleurs fréquent que s'observe « l'état feuilleté » de la tunique. Quant à l'*adventice*, elle est le siège d'une fibrose active : et dans l'atmosphère environnante, on observe l'accumulation d'importantes quantités de charbon extracellulaire et quelquefois, de gros amas de lymphocytes, de plasmocytes et de mononucléaires : nous les retrouverons plus loin.

Insistons encore sur la presque constance de ces atteintes vasculaires, et sur l'importance qu'elles peuvent acquérir même là où la pneumonie fibreuse est encore modérée. Sans doute, la lésion reste-t-elle le siège d'une circulation sanguine pendant bien longtemps, mais il ne saurait s'agir d'une circulation normale. Et si ces atteintes vasculaires ne peuvent être prises pour la cause première de la pneumonie ardoisée et ne représentent qu'un élément dans le tableau d'hyperplasie conjonctivo-élastique généralisée, il n'en reste pas moins qu'en modifiant notablement le régime circulatoire, ces vascularites doivent influencer de manière certaine la marche ultérieure de la fibrose, l'aggraver selon toute vraisemblance, et peut-être l'orienter vers la dégénérescence

hyaline. Il y a là, comme si souvent en pathologie, un cercle vicieux. Le terme de cette évolution doit être l'oblitération vasculaire totale : on l'observe effectivement dans les très vieilles cicatrices, là où l'hyalinisation du conjonctif intra-alvéolaire a atteint sa plus grande extension.

6° *La plèvre et les cloisons interlobulaires.* — Elles ne font pas exception dans le tableau de fibrose généralisée.

Voyons d'abord la *plèvre*. Il y a des cas où elle est d'aspect normal. Plus souvent, on note une fibrose modérée qui porte surtout sur la couche fondamentale, celle comprise entre les deux limitantes élastiques. — A un degré de plus, c'est une grosse sclérose non seulement conjonctive, mais aussi élastique. Les deux limitantes sont devenues anormalement visibles, épaissies et flexueuses sur un long parcours ; ou bien l'hyperplasie élastique a porté non seulement sur ces deux lames, mais encore sur les minces fibrilles élastiques tissées entre elles dans la couche fondamentale de la plèvre, faisant de toute la membrane une épaisse tresse conjonctivo-élastique. — Ainsi se préparent les cas extrêmes, où l'élégante intrication des hyperplasies collagène et élastique fait place à d'énormes blocs d'hyaline amoncelés en couches successives : c'est un impressionnant bouclier, posé comme une carapace d'insecte sur la calotte de l'extrême sommet.

La vascularisation pleurale évolue comme celle du poumon. Dans les stades précoces, c'est souvent une grande richesse en capillaires ; plus tard, l'absence d'irrigation est habituelle. Un point mérite d'être souligné : l'état des lymphatiques. On voit quelquefois des vaisseaux à parois très minces et à lumière très large, béante, ne contenant pas de globules rouges : ce sont des lymphatiques. Dans la pneumonie ardoisée jeune, leur nombre et leur calibre est nettement augmenté. On ne les trouve plus dans les scléroses avancées.

Il y a énormément de charbon dans ces plèvres. On sait que des dépôts pleuraux de charbon se voient déjà normalement, particulièrement à l'insertion des cloisons interlobulaires, lieu de convergence des lymphatiques. De là l'élégant dessin noir des surfaces pulmonaires. Ce charbon est beaucoup plus abondant aux sommets qu'aux bases, car il y a une stase physiologique de la lymphe apicale, comme nous le verrons plus loin. — Dans la pneumonie ardoisée, cette

anthracose pleurale peut atteindre des degrés énormes. On trouve partout de gros fragments de charbon, soit qu'ils s'éparpillent comme une poussière dans les espaces interstitiels, soit qu'ils se groupent en gros et irréguliers amas. Ce charbon est extra-cellulaire. Il se présente sous forme de grains très irréguliers et inégaux : il en est d'énormes, qui résultent manifestement de l'agglomération d'un grand nombre de très petites poussières. En dehors du charbon, il existe encore, en quantité appréciable, de petits fragments de silice, que l'inclusion de la coupe à la gélatine glycinée permet de déceler.

Les modifications que subit la plèvre sont donc importantes. Mais remarquons qu'elles ne sont pas nécessairement parallèles à celles du poumon. La différence est quelquefois frappante. On peut voir de grandes plages de pneumonie ardoisée bordées d'une plèvre à peine épaissie, et d'autres fois, de rares alvéoles fibreux s'étendant sous une coque pleurale vraiment énorme. Ou bien, au-dessus d'une vaste zone de pneumonie, la plèvre est ici épaissie et là parfaitement normale. Même dans les cas moyens, les différences sont énormes. La chose mérite d'être soulignée.

Quelques mots seulement sur les *cloisons interlobulaires*. Leurs modifications sont, toutes proportions gardées, comparables à celles de la plèvre et sont en importance assez parallèles. Ce qu'il importe de noter, c'est que l'alvéolite fibreuse présente bien souvent ses lésions les plus anciennes au contact de la cloison interlobulaire. Bien plus, on observe quelquefois des images où la pneumonie fibreuse s'étage en de minces bandes le long d'une cloison interlobulaire hyperplasiée, et respecte les alvéoles à distance. Elle peut dans ces cas s'étendre quelque peu sous la plèvre, mais en décroissant nettement à partir du point d'implantation de la cloison. Ce sont des cas extrêmement suggestifs, puisqu'ils montrent la lésion jeune se serrant autour d'un élément anatomique précis : la cause de la pneumonie ne peut être venue que de là.

Telle est la pneumonie fibreuse. C'est une sclérose conjunctivo-élastique qui atteint tous les éléments du poumon, comble de tissu fibreux les cavités aériennes, mais respecte la systématisation de l'organe. C'est l'élément histologique caractéristique de la pneumonie ardoisée.

Etudions maintenant brièvement les deux autres groupes de lésions.

B. — La sclérose conjunctivo-élastique anarchique

Ce qui distingue cet aspect du précédent, c'est que la structure du poumon n'est plus reconnaissable. On ne voit plus de texture alvéolaire. On est devant un gros enchevêtrement de fibres élastiques et conjonctives, s'entrepénétrant en un réseau inextricable. L'image peut rappeler les énormes proliférations élastiques rencontrées au contact de certains cancers. Dans cette sclérose dense, les éléments constitutants du poumon sont complètement effacés. Tout au plus reconnaît-on ici et là quelque fragment de revêtement alvéolaire, ou un petit amas de cellules à poussière. L'antracose est toujours très marquée. L'état vasculaire de cette sclérose est des plus variables — ici encore on observe toutes les étapes, depuis l'hypervascularisation initiale avec sa grande richesse en capillaires dilatés, jusqu'aux états ischémiques terminaux, qui vont de pair avec l'hyalinisation progressive du collagène.

Ce n'est qu'un peu artificiellement que ce tableau s'isole de celui de la pneumonie fibreuse. En fait, il existe tous les intermédiaires. On voit bien souvent, dans une pneumonie fibreuse, le dessin alvéolaire se resserrer et se tasser, ou s'étirer et se fragmenter, pour aboutir plus loin à une prolifération élastique anarchique ; inversement, il n'est pas rare que certaines plages de sclérose anarchique montrent un dessin moins touffu, où se devine le reliquat d'un dessin alvéolaire. D'ailleurs, les deux lésions ne se présentent que rarement seules ; leur coexistence sur une même coupe est habituelle, étant entendu que la part de pneumonie fibreuse est, et de beaucoup, prédominante.

Est-ce à dire que l'effacement du dessin alvéolaire soit l'évolution nécessaire de la pneumonie fibreuse et qu'elle finisse toujours, s'il lui en est laissé le temps, par prendre un caractère anarchique ? Certes non. Chacun de ces deux types de sclérose semble exister pour lui-même, chacun parcourt séparément la longue évolution qui le mène de l'hyperplasie tissulaire jeune à l'hyalinisation éteinte, et les transitions que l'on observe ne représentent que des faits de passage locaux et non des étapes nécessairement parcourues par tout alvéole atteint.

Quant à savoir pourquoi la lésion garde ici un caractère pneumonique et prend là un caractère de sclérose anarchique, nous ne saurions le dire. Peut-être les plages de sclérose anarchique doivent-elles leur existence au hasard d'obstructions bronchiolaires fibreuses survenant en des zones d'alvéoles encore sains — d'où collapsus complet des alvéoles, grosse distension capillaire, gros œdème, conditions favorables à la production d'une sclérose particulièrement exubérante et à l'effacement final du dessin alvéolaire. Peut-être aussi de simples nécessités mécaniques font-elles que la charpente élastique ne puisse se recroqueviller uniformément en une zone, sans se rompre et se dilacérer au voisinage. Ce ne sont là qu'hypothèses. Ce qui est certain, c'est que l'une et l'autre sclérose sont bien voisines, puisque seul l'état de la charpente alvéolaire les différencie. Et ce sont toutes deux des *scléroses d'édification autonome*, qui, pour être l'aboutissant l'une longue phase préalable de désordres de la circulation lymphatique, comme nous le verrons, n'en représentent pas moins, anatomiquement, toute la maladie. En cela, elles s'opposent complètement aux *scléroses de substitution*, lésions anatomiquement secondes, venant remplacer et organiser des nécroses ou des inflammations préalables.

C'est justement à l'étude de ces nécroses et de leur sclérose de substitution qu'est consacré le dernier paragraphe.

C. — Les lésions associées de nécrose en voie d'organisation

On les observe quelquefois. En principe, ces lésions ne diffèrent pas des nodules calcifiés, ossifiés ou hyalins que les chapitres précédents nous ont fait connaître. Ici encore, il s'agit de l'organisation plus ou moins avancée de nécroses. Mais n'oublions pas que nous n'avons appelé pneumonie ardoisée que les cicatrices apicales sans nécrose *macroscopique*. Il s'agit donc de plages nécrotiques extrêmement petites, d'où certains caractères particuliers.

Tout d'abord, notons la prédominance des *nodules hyalins*. La substitution par du tissu collagène, puis hyalin, s'ébauche

dans toute lésion nécrotique, au pourtour aussi bien qu'au centre ; mais dans les grandes nécroses, elle n'est pas complète. Dans les petites, par contre, la substitution totale est possible : c'est ce que l'on observe ici. Ces gros amas de tissu hyalin sont généralement ronds. Ils peuvent renfermer du charbon, anthracose s'interprétant aussi bien comme pré-existante à la nécrose que comme signe de rétablissement d'un courant de lymphe interstitielle dans la cicatrice. Les nodules sont volontiers de siège sous-pleural, voire pleuropulmonaire — auquel cas on les voit quelquefois traversés par la limitante élastique profonde de la plèvre, exactement comme on voyait cette limitante, dans l'observation 32 (page 58), traverser un tubercule giganto-cellulaire. C'est d'ailleurs le seul cas où l'on voit du tissu élastique dans ces nodules hyalins — ils en sont habituellement exempts. Leur limite externe est nette, bien qu'elle ne soit marquée par aucune coque spéciale. La pneumonie fibreuse s'étend tout autour.

Les *calcifications* sont beaucoup plus rares.

Quant aux *ossifications*, on en observe quelquefois ; non pas aux dépens de la nécrose même, comme cela se voit au centre d'un gros chancre d'inoculation, mais aux dépens du tissu hyalin, comme on le voit à la périphérie du chancre, dont la coque peut, au moins dans ses couches internes, s'ossifier ainsi. On voit le tissu hyalin se peupler de quelques ostéoblastes et présenter parfois l'ébauche d'une cavité médullaire. C'est une ossification bien rudimentaire. Elle est volontiers sous-pleurale. Lorsqu'on en a découvert une en un point de la coupe, on en découvre habituellement en d'autres. La tendance, lorsqu'elle existe, est donc volontiers générale.

Voit-on souvent ces lésions de nécrose en voie d'organisation ? La chose est difficile à dire avec précision — peut-être dans la moitié des cas. Il y a indiscutablement des cas nombreux où elles manquent complètement, même si l'on débite la lésion en un grand nombre de coupes rapprochées. — Dans quels cas les voit-on ? Certaines observations en montrent dans des pneumonies ardoisées bien discrètes. Mais, en règle générale, c'est au sein de grandes pneumonies qu'on les observe. Et là, il faut souligner encore, comme nous l'avons fait au début, leur exiguïté par rapport à la fibrose

environnante. La différence est toujours énorme : la pneumonie fibreuse occupe toute la coupe et s'impose d'emblée, alors que la mise en évidence des petites masses hyalines ou osseuses demande une recherche minutieuse. Il s'agit vraiment de lésions accessoires.

Elles résultent de l'action directe de l'agent pathogène sur les tissus. C'est ce qui nous amène à parler d'un élément jusqu'ici négligé dans notre description : les *amas de cellules lymphoïdes*. Ces amas, qui ne sont pas rares, s'observent surtout dans les pneumonies ardoisées étendues. Il en existe en général plusieurs sur une même coupe. Ils ressemblent grandement à des nodules lymphoïdes, et on pourrait effectivement les prendre pour les habituels nodules lymphatiques sous-pleuraux, s'ils ne siégeaient loin de la plèvre et si, justement, la région apicale n'en était pas habituellement exempte. D'ailleurs ils ne sont pas uniquement composés de lymphocytes, bien que ces éléments prédominent de beaucoup, mais renferment également quelques grands mononucléaires. Ces amas se disposent volontiers près des vaisseaux ou des bronches. On n'observe rien de particulier à leur voisinage, si ce n'est peut-être une vascularisation plus riche. — La lésion ne s'observe que dans les pneumonies ardoisées assez jeunes. On peut l'interpréter comme témoin d'une inflammation persistante — sans qu'il y ait jamais le moindre signe de spécificité, puisqu'on n'observe jamais de cellules épithélioïdes ou géantes dans ces amas. Mais on peut aussi, avec plus de vraisemblance, en faire une hyperplasie lymphoïde réactionnelle, consécutive à l'accumulation des poussières, explication bien en accord avec les faits expérimentaux apportés par L. U. GARDNER et par H. S. WILLIS, qui ont observé de semblables hyperplasies lymphoïdes dans les poumons de cobayes ayant inhalé de la silice pendant des années.

Tels sont les caractères morphologiques de la pneumonie ardoisée. Deux éléments la composent en définitive : l'un inconstant et accessoire, représenté par de petites nécroses tissulaires en voie d'organisation, arrivées au stade hyalin, calcaire et quelquefois osseux ; l'autre, constant et dominant, représenté par une sclérose conjonctivo-élastique, quelquefois anarchique, le plus souvent systématique. Cette sclérose comporte une hyperplasie des fibres élastiques de l'alvéole, la

disparition de son revêtement, le comblement de sa lumière par du tissu fibreux, des altérations bronchiques diverses, des vascularites proliférantes et quelquefois oblitérantes, une hyperplasie conjonctivo-élastique de la plèvre, un épaississement des cloisons interlobulaires et, disséminée dans tout cela, une grande quantité de poussières. L'opposition entre les deux lésions est certaine, et nulle pathogénie ne serait valable qui n'en tiendrait pas compte et qui n'expliquerait pas tout à la fois l'inconstance et l'exiguité de la nécrose et la constance et l'exubérance de la fibrose. Le problème de la pneumonie ardoisée peut dès lors se formuler ainsi : Pourquoi y a-t-il si souvent une fibrose de l'extrême sommet ? Pourquoi la fibrose ne survient-elle avec une pareille fréquence que là ? Pourquoi est-elle habituellement systématique ? Quel est le rapport entre la fibrose et la nécrose ? Pourquoi n'y a-t-il jamais nécrose sans fibrose, alors qu'il y a si souvent fibrose sans nécrose ? Pourquoi y a-t-il toujours une telle disproportion entre l'une et l'autre ? C'est à tout cela qu'il faut répondre maintenant.

CHAPITRE VII

LE PROBLEME DE LA PNEUMONIE ARDOISEE. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE

LES DIVERSES ÉTIOLOGIES POSSIBLES. — L'ANTHRACOSE. — LA SILICOSE. — LA TUBERCULOSE. — NÉCESSITÉ DE CONSIDÉRER LE PROBLÈME D'UN POINT DE VUE PHYSIOPATHOLOGIQUE. — LA CIRCULATION LYMPHATIQUE DE L'EXTRÊME SOMMET. — LA STASE LYMPHATIQUE APICALE. — RÔLE DE CETTE STASE DANS L'APPARITION DE LA PNEUMONIE ARDOISÉE. — DERNIÈRES CONSIDÉRATIONS ÉTIOLOGIQUES.

Le précédent chapitre nous a fait connaître la morphologie de la pneumonie ardoisée. Abordons maintenant la question de son étiologie et de sa pathogénie. La lésion a été tour à tour attribuée à la *tuberculose*, aux *pneumopathies non spécifiques*, à l'*anthracose* et à la *silicose*. Etudions, à propos de chacune de ces étiologies, le pour et le contre :

I. — CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES

1) Il est inutile de s'attarder longtemps sur les PNEUMOPATHIES NON SPÉCIFIQUES. Tout s'oppose à ce qu'elles puissent être en cause ici. Elles prédominent, et de beaucoup, à la base : la pneumonie ardoisée est apicale. Sauf certains abcès, elles ne donnent jamais de nécrose : la pneumonie ardoisée en contient dans près de la moitié des cas. Il est enfin exceptionnel qu'elles aboutissent à une sclérose intraalvéolaire : la pneumonie ardoisée est avant tout cela. Il faudrait donc imaginer des pneumopathies qui seraient exactement le contraire des pneumopathies actuellement connues. Rien n'oblige à en arriver là.

2) On ne saurait davantage incriminer L'ANTHRACOSE. Tous les

auteurs sont d'accord pour affirmer que l'anthracose n'est pas sclérogène. Les mineurs inhalant des poussières de charbon exemptes de particules siliceuses ne tombent pas malades. L'empoussiérage d'animaux poursuivi pendant des années avec de très fortes concentrations de poussières de charbon n'a jamais permis la reproduction expérimentale de scléroses véritables (CLAISSE et JOSUÉ, LUBENAU, WILLIS, ARNOLD, GROSS). Tout au plus observe-t-on un degré très modéré d'épaississement des cloisons interlobulaires et des axes broncho-vasculaires. Le charbon n'a par lui-même aucune action toxique ou sclérosante sur les tissus. L'anthracose n'expliquerait donc ni la fibrose, ni la nécrose de la pneumonie ardoisée. Peut-être est-elle un élément adjuvant lorsque d'autres agents sont en jeu. Mais isolée, son action est nulle.

3° L'origine SILICOSIQUE mérite par contre un examen minutieux. Envisagée par plusieurs auteurs, mais restée à l'état d'hypothèse pendant longtemps, elle a reçu récemment l'appui de faits importants apportés par DAVSON et SUSMAN.

Ces auteurs ont appliqué à l'étude des cicatrices apicales, outre les méthodes de coloration habituelles, la méthode de la micro-incinération de Policard. On sait que l'incinération des coupes à 600° ne laisse subsister sur elles que des cendres, que l'on examine sur fond noir et parmi lesquelles on arrive, non sans difficulté, à identifier celles dues à la silice. En étudiant ainsi 46 cicatrices, dont 40 du type de la pneumonie ardoisée, provenant de 94 sujets de tous âges décédés de causes autres que la tuberculose ou la silicose, DAVSON et SUSMAN ont montré que : a) les cicatrices augmentent de fréquence avec l'âge et prédominent dans le sexe masculin, exactement comme l'imprégnation siliceuse des poumons en général ; b) les cicatrices présentent souvent des nodules fibro-hyalins absolument comparables à ceux de la silicose authentique ; c) la teneur des cicatrices en silice est souvent considérable ; d) en comparant des fragments de tissu pulmonaire sain provenant de lobes supérieurs porteurs et non porteurs de cicatrices, on constate que les premiers contiennent en moyenne bien plus de silice que les seconds, ce qui démontre que les cicatrices se forment dans des poumons déjà fortement imprégnés de silice, et rend peu vraisemblable la supposition que la silice ne se soit accumulée que secondairement au niveau des cicatrices. De cet ensemble de faits, les auteurs anglais concluent que les cicatrices apicales répondant au type de la pneumonie ardoisée (type A. de leur description) sont dues à l'accumulation apicale de la silice. Cette silice provient des fumées industrielles et domestiques, de la poussière des routes, enfin de la lente désagrégation des façades des bâtiments (POLICARD).

Les faits apportés par DAVSON et SUSMAN méritent un examen attentif. La progression des cicatrices avec l'âge est indéniable et importante — nous la retrouverons plus loin ; mais leur prédominance dans le sexe masculin l'est moins (27 cas sur 49 dans notre statistique) ; de toute manière, ces deux faits ne plaident pas spécialement en faveur de la silice. — La survenue des cicatrices dans des poumons déjà fortement imprégnés de silice est assurément un fait frappant : et pourtant, il peut se retourner contre l'hypothèse silicose que qu'il prétend défendre. Car comment concilier que des fragments *sains* de ces poumons cicatriciels contiennent déjà de fortes quantités de silice, et que cependant la silice soit la cause des cicatrices ?

De toute manière, si l'on veut invoquer une action de la silice, il importe de voir si la silicose expérimentale et la silicose-maladie réalisent quelque chose d'histologiquement comparable à la pneumonie fibreuse.

Or, il n'en est rien. Examinons rapidement les lésions qu'elles produisent et comparons-les à celles que nous a montrées l'étude microscopique de la pneumonie ardoisée.

D'après les patientes recherches de L. U. GARDNER, la *silicose expérimentale* s'obtient chez de nombreux animaux (chat, lapin, cobaye, rat blanc, grenouille, poisson, etc.) à l'aide de particules siliceuses suffisamment petites (de 0,1 à 3 μ), bien dispersées, administrées à de fortes doses pendant plusieurs mois, par inhalation ou par voie intraveineuse. Un premier stade est constitué par l'afflux, au point d'arrêt pulmonaire des particules, de nombreux mononucléaires phagocytant la silice et la transportant dans les espaces lymphoïdes du poumon ; puis par la destruction de ces mononucléaires chargés de silice et l'apparition, à leur place, de cellules épithélioïdes, de cellules géantes, et de fibroblastes présentant une fine surface de réticulum. Un deuxième stade est constitué par l'épaississement du réticulum, sa transformation en collagène, la lamination des différents éléments cellulaires venant se disposer à la périphérie de la lésion, enfin l'épaississement du collagène et sa transformation en tissu hyalin, l'élément terminal de cette transformation étant le nodule fibro-hyalin silicose. Les stades ultérieurs de nécrose et de calcification, voire d'ossification de la nécrose, sont beaucoup plus inconstants, exigent l'emploi de doses de silice extrêmement fortes et ne s'observent pas dans toutes les espèces animales étudiées.

L'élément dominant de la silicose expérimentale est donc le *nodule fibro-hyalin*. De pareils nodules s'observent bien

dans la pneumonie ardoisée, on l'a vu au chapitre précédent ; mais ils sont loin d'être constants et s'effacent toujours en importance devant la sclérose conjunctivo-élastique pariétale et intra-alvéolaire. De celle-là, il n'y a pas trace dans la silicose expérimentale.

Il en est de même dans la *silicose humaine*, la *silicose-maladie*.

L'élément lésionnel principal est toujours constitué par le nodule scléreux à centre hyalin, à coque collagène, peu riche en éléments cellulaires. Son mode de formation paraît être le même que celui observé dans la *silicose expérimentale*. Dans les cas commençants où la lésion peut être située par rapport aux éléments constitutants du poumon, on voit qu'elle ne siège pas dans la lumière de l'alvéole, mais dans l'interstice, plus exactement à l'intérieur des voies lymphatiques pulmonaires (GIESE) : aussi n'y a-t-il pas de fibres élastiques dans ces nodules. La nécrose centrale peut s'observer, de même que l'organisation de la nécrose. C'est de la multiplication et de la confluence de ces nodules que résulte finalement l'aspect caractéristique, si monotone du poumon silicósique, qui n'est plus, dans les cas extrêmes, qu'un énorme amas de tissu hyalin et collagène disposé en tourbillons, ne montrant plus trace de la structure pulmonaire primitive.

Dans ce tableau, il n'y a pas place pour la pneumonie fibreuse, avec son hyperplasie conjunctivo-élastique respectant et accentuant même le dessin de la charpente pulmonaire. Plusieurs cas que nous avons pu examiner en détail ne nous en ont pas montré trace ; les descriptions de plusieurs auteurs ayant une grande expérience en cette matière — GIESE, HUSTEN, ICKERT — n'en parlent point. Le seul auteur ayant observé cette lésion dans la silicose est à notre connaissance ARAI, qui décrit, dans un cas, des plages de « carnification » — terme synonyme de pneumonie fibreuse comme en fait foi la reproduction — coexistant avec les nodules fibro-hyalins habituels : l'auteur ajoute que cette carnification est aux nodules silicósiques ce que la pneumonie caséeuse est aux nodules tuberculeux, formule qui, dépourvue de toute signification pathogénique, fait très heureusement image. Il n'en reste pas moins que l'alvéolite fibreuse n'est pas une lésion fréquente dans la silicose. Or, elle est l'essentiel de la pneumonie ardoisée. Comme la silicose expérimentale, la silicose-maladie ne reproduit donc des cicatrices apicales qu'un élément microscopique inconstant et accessoire, le nodule fibro-hyalin. Elle n'en reproduit pas l'essentiel, la pneumonie fibreuse.

Aux termes de cette étude, il ne subsiste plus aucun argument sérieux pour attribuer la pneumonie ardoisée à l'action

de la silice. La richesse des cicatrices en silice perd toute signification devant la richesse en silice de fragments pulmonaires sains. Le substratum histologique des cicatrices — la pneumonie fibreuse — n'est pas reproduit par la silicose expérimentale. La pneumonie fibreuse ne s'observe pas davantage avec régularité dans la silicose humaine. Les cicatrices apicales ne sont donc pas d'origine silicosique. Il reste cependant qu'un de leurs éléments constitutifs, le nodule hyalin, s'observe dans la silicose : nous verrons plus loin dans quelle mesure on peut admettre que cet élément, et cet élément seulement, est effectivement d'origine silicosique. Mais la pneumonie fibreuse ne l'est pas.

4° LA TUBERCULOSE. — L'origine tuberculeuse des cicatrices apicales a été défendue par la grande majorité des auteurs (NAEGELI, BARD, TRIPIER, LETULLE, FOCKE, ASCHOFF, LOESCHCKE, GRAEFF, HUEBSCHMANN, OLIVA, BAAR). Sur quels arguments se sont-ils appuyés ? Laissons de côté l'argument qui a peut-être eu le plus de poids dans bien des esprits, mais que seul HUEBSCHMANN a énoncé un jour : « Si la pneumonie ardoisée n'était pas tuberculeuse, que pourrait-elle être d'autre ? ». La formule n'a rien de méprisable. C'est bien en raisonnant ainsi que l'on pose le plus souvent un diagnostic. Mais pour une démonstration rigoureuse, il faut davantage.

La *bactériologie* pourrait être d'un grand secours. Si la pneumonie contenait constamment ou très fréquemment des bacilles, son origine tuberculeuse serait démontrée. Il n'en est rien. RUBINSTEIN ensemence et inocule 22 cicatrices fibreuses apicales provenant de 21 sujets : pas un seul résultat positif. BOEHNE étudie 18 cas, par le seul ensemencement selon la technique de HORN il est vrai, et n'observe pas davantage de résultat positif. BESSIN inocule 27 cicatrices et obtient 2 résultats positifs. OPIE et ARONSON, sur 45 cicatrices apicales étudiées par inoculation, trouvent 11 fois des lésions virulentes : mais il y avait parmi ces cicatrices des cas avec calcifications macroscopiques ; ce n'étaient donc pas uniquement des pneumonies ardoisées. Pour notre part nous avons étudié par inoculation et ensemencement 34 pneumonies ardoisées avec nécrose (le détail sera donné au chapitre X) : 6 d'entre elles se montrèrent virulentes.

La grande majorité de ces cicatrices sont donc stériles. Mais il faut se garder d'en conclure que l'origine tuberculeuse est controuvée. Une lésion aussi authentiquement tuberculeuse que le chancre d'inoculation se stérilise dans la grande majorité des cas : pour-

quoi n'en serait-il pas de même pour une petite lésion apicale de réinfection ? La bactériologie n'aurait donc permis de conclure que si elle avait donné un résultat positif ; négative, elle n'est d'aucun secours.

Il ne reste donc que des arguments *anatomo-pathologiques*. Deux faits peuvent être avancés en faveur de l'étiologie tuberculeuse :

a) D'abord, l'existence de nodules fibro-hyalins ou ossifiés au sein de la pneumonie ardoisée, lésions de nécrose organisée, le plus souvent dues à la tuberculose. Déjà invoqué pour la silicose, au moins en ce qui concerne les nodules fibro-hyalins, l'argument est encore plus légitime ici que là. Mais il reste tout aussi faible, puisqu'il n'explique qu'un élément inconstant et accessoire de la lésion.

b) Cependant, un deuxième fait tout voisin pourrait avoir plus de poids : c'est l'existence, au sein d'anciennes tuberculoses apicales, celles-là macroscopiques et indiscutables, de vastes plages de pneumonie fibreuse. Nous avons étudié ces lésions-là au chapitre V. La tuberculose n'y avait rien d'hypothétique : sous forme de grosses masses caséeuses ou crétacées, calcifiées ou ossifiées, elle était évidente et d'étendue considérable : or tout autour, la pneumonie fibreuse ne manque jamais. Cette association constante fait immédiatement penser que les deux lésions sont dues à la même cause et, par extension, que toutes les pneumonies fibreuses, seraient-elles même isolées, sont dues à la tuberculose.

A quel mécanisme pourrait ressortir une tuberculose aussi particulière ? Trois hypothèses s'offrent à l'esprit : ou bien l'action directe de bacilles insuffisamment nombreux ou insuffisamment virulents pour produire de la caséification — hypothèse peu en accord avec les faits expérimentaux. Ou bien, l'action de toxines bacillaires ; ou enfin, la persistance d'une inflammation périfocale produite autour d'un centre caséeux, inflammation non résorbée, passée à l'état de chronicité et finalement sclérosée. L'opinion de LETULLE penchait en faveur des deux premières hypothèses, puisqu'il considérait que « la pneumonie ardoisée représente, en définitive, les séquelles inflammatoires d'une alvéolite fibrineuse causée, autant qu'on en peut juger, par le seul bacille de Koch. » (Le Poumon, page 476) ; mais l'hyperélastigénèse lui semble due à ce que « dans la pneumonie ardoisée, la cicatrisation fibro-vasculaire endo-alvéolaire n'a point empêché les toxines bacillaires

de continuer à irriter les parois aériennes et même vasculaires et à solliciter l'hyperproduction des fibres élastiques. » (*Ibid.*, page 498).

Si la nature tuberculeuse de la pneumonie fibreuse apparaissait hors conteste, il y aurait certes lieu d'examiner de près ces intéressantes hypothèses. Il n'en est malheureusement rien. Car des faits peu en accord avec la tuberculose doivent maintenant être notés. En regard de la fréquence de la tuberculose, la pneumonie fibreuse est une lésion plutôt rare, exception faite des cicatrices apicales. Il n'est pas habituel de l'observer dans les tuberculoses évolutives en voie de cicatrisation — seuls TRIPIER, CELEN et HUBER l'y ont vue. On la rencontre quelquefois, mais certainement pas dans 1/5 des cas, au contact de chancres d'inoculation. Elle est peut-être un peu plus fréquente au contact de nodules de réinfection non apicaux (voir chapitre IX). Jamais, lorsqu'on l'observe dans ces lésions, elle n'y atteint, même de loin, par rapport aux parties nécrosées, les dimensions qu'elle présente dans la pneumonie ardoisée : il ne s'agit que de quelques alvéoles fibrosés.

Ainsi, le seul argument sérieux en faveur de l'origine tuberculeuse de la pneumonie fibreuse, à savoir sa constance et son importance au contact de tuberculoses apicales cicatrisées, est amplement contrebalancé par l'inconstance et l'exigüité de la lésion au contact d'autres tuberculoses. Pas plus que les autres étiologies, la tuberculose n'arrive donc à donner de la pneumonie fibreuse une explication entièrement satisfaisante. Et l'incertitude étiologique demeure.

Mais le problème peut être posé d'une autre manière. Puisqu'aucun élément lésionnel étiologiquement sûr — tuberculeux, silicósique ou autre — ne s'associe avec une fréquence suffisante à la pneumonie fibreuse pour en éclaircir le mystère, l'explication ne pourrait-elle pas être cherchée dans le *siège* de la lésion ? Car il y a là une donnée d'une constance frappante. Seul l'extrême sommet présente couramment de la pneumonie fibreuse, et ce n'est qu'à l'extrême sommet que la lésion atteint à quelque étendue. Il n'y a pas d'exemple, dans toute la pathologie pulmonaire, d'une lésion apparaissant avec une pareille régularité en un certain point du poumon, et en ce point seulement. Comment ne pas être

tenté de voir dans ce siège constant le facteur étiologique dominant ? La pathologie abonde justement en exemples de lésions dans le déterminisme desquelles les conditions anatomiques et physiologiques du lieu comptent bien plus que l'agent extérieur déclenchant.

C'est dans ce cadre de la pathologie locale qu'entre vraisemblablement la pneumonie fibreuse. Et il importe maintenant de rechercher ce qui individualise suffisamment le segment apical du poumon, pour qu'une lésion presque inconnue ailleurs s'y produise avec une telle constance.

II. — CONSIDERATIONS PHYSIOPATHOLOGIQUES

1. — La circulation lymphatique de l'extrême sommet

Sans entrer dans de longues considérations sur la physiologie générale de l'extrême sommet du poumon, disons d'emblée que c'est par sa circulation lymphatique que l'extrême sommet se distingue le plus des autres segments du poumon. C'est à l'extrême sommet que la circulation lymphatique du poumon se fait le plus mal. Deux facteurs assurent la progression de la lymphe pulmonaire : la pression négative intrathoracique et, surtout, les mouvements respiratoires. D'une manière générale, l'influence des mouvements sur la progression de la lymphe est prépondérante. On sait qu'au niveau des membres, l'immobilité totale entraîne rapidement un arrêt total de l'écoulement lymphatique (ROUVIÈRE et VALLETTE). Or, l'amplitude des mouvements respiratoires réalisés par chaque segment pulmonaire n'est pas la même : cette amplitude, dans le sens vertical, est maxima au niveau des parties les plus basses, minima au niveau des parties les plus hautes du poumon, et la différence est considérable, puisque le chemin parcouru à chaque inspiration par un point du poumon siégeant au niveau de la première côte est deux fois plus grand que celui parcouru par un point partant de la huitième. Ce moindre déplacement respiratoire des seg-

ments apicaux du poumon y entraîne nécessairement un ralentissement de la circulation lymphatique.

Ce ralentissement de la circulation lymphatique de l'apex, évident par le seul raisonnement, mais difficilement démontrable directement, est prouvé de manière formelle par une de ses conséquences les plus importantes, *la teneur apicale en poussières inhalées*. Toutes les poussières inhalées n'arrivent pas au niveau des alvéoles, il s'en faut ; la plus grande partie d'entre elles sont arrêtées par l'épithélium cilié des voies respiratoires supérieures, de la trachée et des bronches, arrêt facilité par les 7 à 10 changements de direction, la structure véritablement labyrinthique de l'arbre respiratoire, ainsi que par la prédominance considérable de l'air résiduel (3 litres) sur l'air respiratoire (1/2 litre), ce dernier n'atteignant les alvéoles que lentement, par diffusion, et perdant par là plus facilement les particules de poussière qu'il a entraînées (WELSH). Néanmoins, un certain nombre de poussières finissent par arriver au niveau des alvéoles et, point important, se distribuent à peu près régulièrement à toutes les hauteurs du poumon, comme le montrent les observations d'inhalation expérimentale. Or, *au bout d'un certain temps, ce n'est plus du tout régulièrement à toutes les hauteurs du poumon que se retrouvent les poussières : elles prédominent maintenant dans les parties supérieures de l'organe, et atteignent leur plus forte concentration au niveau de l'extrême sommet*. Que s'est-il passé ?

Les poussières inhalées ont été phagocytées par les cellules du revêtement alvéolaire ; quelques-unes de ces cellules sont tombées dans la lumière alvéolaire et ont été éliminées par les crachats ; d'autres phagocytes, les plus nombreux, ont les uns desquamé et émigré vers les fentes lymphatiques qui commencent à apparaître au niveau des atria, les autres, non desquamés, ont laissé passer les poussières par migration intracellulaire de la lumière alvéolaire dans les espaces interstitiels et de là dans les fentes lymphatiques, selon des voies encore obscures ; d'autres poussières enfin, peut-être les plus nombreuses (ASCHOFF), semblent avoir pénétré dans les espaces lymphatiques sans phagocytose préalable, car dès les premières heures, on les y observe à l'état libre, arrivées là par un mécanisme encore incertain : peut-être traversée directe entre les cellules de revêtement des derniers conduits

aériens comportant encore des voies lymphatiques, mode de pénétration rendu vraisemblable par les observations faites par ARNOLD après inhalation de charbon.

De toute manière, c'est dans les espaces lymphatiques du poumon qu'arrivent la plus grande partie des poussières inhalées. De là, charriées par le flot de la lymphe, elles suivent les unes la voie d'écoulement profonde, le long des axes broncho-vasculaires, les autres la voie superficielle conduisant à la plèvre, pour aboutir toutes deux aux ganglions du hile et aux ganglions du médiastin. C'est donc dans les voies lymphatiques pleuro-pulmonaires et dans les amas lymphoïdes qui en égrènent le parcours, que se rencontrent au bout d'un certain temps les poussières inhalées : et leur très nette prédominance apicale, contrastant avec leur distribution initiale à peu près homogène, qui demandait donc à toutes les hauteurs du poumon le même travail de nettoyage lymphatique, *indique de manière certaine la moindre intensité de la circulation lymphatique des parties hautes du poumon.*

Voici deux exemples qui concrétisent cette prédominance haute des poussières :

Le premier a trait à l'anthracose. On sait que très précocement, la plèvre est tatouée par les poussières de charbon inhalées. Ce tatouage se présente sous l'aspect d'un dessin plus ou moins réticulé, souvent extrêmement élégant, répondant à l'insertion des cloisons interlobulaires, siège de lymphatiques, et quelquefois d'un dessin en bandes longitudinales presque parallèles aux côtes. Or, le dessin réticulé prédomine toujours assez fortement dans les parties hautes du poumon. Quant aux bandes longitudinales, elles n'existent que jusqu'à hauteur des 4^e ou 5^e côtes. On a beaucoup discuté sur leur siège exact par rapport aux côtes : il semble, d'après des injections intercostales faites sur des cadavres, que le siège des bandes soit intercostal (ORSOS, LOESCHCKE), et que cette si curieuse disposition soit due au massage, lors de chaque mouvement respiratoire, des segments juxtacostaux de la plèvre contre les côtes, massage entraînant une activation de leur circulation lymphatique, donc un départ de poussières de charbon venant s'arrêter dans les segments pleuraux moins bien drainés lymphatiquement, c'est-à-dire ceux contigus aux espaces intercostaux (KREIPE). Ces bandes d'anthracose viennent donc encore souligner le rôle joué par la circulation lymphatique dans la distribution des poussières.

L'autre exemple porte sur la répartition de la silice dans les poumons sains. Il résulte du très intéressant travail de G. ANTOINE, que les lobes supérieurs contiennent bien plus de silice que les

lobes inférieurs. Voici les chiffres de cet auteur, en excluant un cas de silicose vraisemblable, montrant d'ailleurs la même prédominance lobaire supérieure. (En milligrammes de silice sur 100 grammes de matière fraîche ; dosages portant sur la totalité des lobes, moyenne des deux poumons) :

Age	32	40	62	65	70
Lobe supérieur ..	6,5	10	14	26	39,5
Lobe inférieur ..	3,5	5	11	10	14

Ces chiffres montrent, outre l'augmentation continue de la silice avec l'âge, sa prédominance constante et marquée dans les lobes supérieurs. Seules des différences de circulation lymphatique sont susceptibles d'expliquer cela.

2. — Circulation lymphatique apicale et pneumonie fibreuse

Il est maintenant temps de nous demander si un rapport peut être établi entre les particularités fonctionnelles de l'extrême sommet telles qu'elles viennent d'être décrites, et sa lésion la plus fréquente, la pneumonie ardoisée. Pareil rapport existe bien. Nous croyons que l'alvéolite fibreuse, élément histologique dominant de la pneumonie ardoisée, est due à l'insuffisance de la circulation lymphatique de l'apex. Elle représente l'aboutissant d'un trouble fonctionnel, elle est due à la stase lymphatique et les désordres que cette stase entraîne. Cette stase lymphatique apicale, simple exagération de l'insuffisance physiologique décrite plus haut, est grandement favorisée par l'accumulation apicale des poussières, et le caractère *progressif* de cette accumulation, donc l'apparition et l'aggravation progressive des chances de stase, conditionne l'augmentation de fréquence des cicatrices avec l'âge. Ainsi s'explique, véritable aboutissant histologique d'un déficit fonctionnel, la pneumonie ardoisée simple, celle ne montrant histologiquement que de l'alvéolite fibreuse, sans nécrose ni nodules fibro-hyalins.

Quant aux *pneumonies ardoisées complexes*, nous croyons que leur part de nécrose ou de nodules fibro-hyalins est due à l'action du bacille tuberculeux, et peut-être de la silice ; que l'énorme fréquence des lésions déterminées par ces agents au sommet s'explique, dans une grande mesure,

par leur plus longue persistance sur placé, persistance due à l'insuffisant drainage lymphatique de ce segment pulmonaire ; et qu'enfin la gêne considérable apportée à la circulation lymphatique apicale par ces lésions et leur cicatrisation explique, toujours par le mécanisme de la stase, l'exubérance de l'alvéolite fibreuse qui s'édifie tout autour. *Ainsi semble s'expliquer, association d'une lésion infectieuse ou toxique et d'un trouble fonctionnel histologiquement organisé, la pneumonie ardoisée complexe, celle montrant à la fois nécrose et alvéolite fibreuse.*

Tout n'est pas également démontrable dans l'explication qui vient d'être donnée. Pourtant, un si grand nombre de faits et d'analogies peuvent être accumulés en sa faveur, qu'il en résulte une preuve par indices difficilement récusable. Les principaux points ont déjà été développés : d'une part, l'existence de deux pneumonies ardoisées, comportant l'une fibrose seulement, l'autre fibrose et nécrose ; le caractère si particulier — systématique et non mutilant — de cette fibrose ; l'impossibilité de l'expliquer par l'action directe des agents les plus divers ; d'autre part, l'existence d'une insuffisance circulatoire lymphatique de l'extrême sommet, son rôle dans l'accumulation progressive des poussières. D'autres faits reliant entre eux les précédents doivent maintenant être envisagés : l'accroissement de fréquence des cicatrices avec l'âge ; leur apparition essentiellement progressive, sans début nettement saisissable ; la démonstration que la stase lymphatique entraîne bien de l'œdème ; enfin l'existence de fibroses pulmonaires au cours de stases lymphatiques *expérimentalement* démontrées.

a) *L'accroissement de fréquence des cicatrices avec l'âge.*

— Il a été vu par tous les auteurs ; mais c'est dans la monumentale statistique de BOEHNE, portant sur des cas de tous âges, qu'il apparaît le plus nettement. Cet auteur distingue à l'apex des pleurites apicales diffuses, accompagnant presque toujours des tuberculoses évolutives, et que nous laisserons de côté ; des pleurites apicales circonscrites, dont les unes sont de petites tuberculoses limitées et les autres des pneumonies ardoisées complexes ; enfin des cicatrices cartilagineuses du dôme apical, qui sont des pneumonies ardoisées. Voici les chiffres de BOEHNE (en excluant les pleurites diffuses) :

TABLEAU VIII

*La progression des cicatrices apicales avec l'âge,
d'après BOEHNE.*

Age (ans)	0-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-90
Nomb. de sujets	23	8	31	40	46	120	155	92	23
Soit cic. possibl.	46	16	62	80	92	240	310	184	46
Pleurites circon.	—	—	—	10	10	36	67	48	20
Cicatr. cartilag.	—	—	1	3	38	114	142	92	23
% de som. att.	0 %	0 %	1,6 %	16 %	52 %	58 %	68 %	70 %	93 %

La progression avec l'âge est frappante. Elle plaide en faveur d'un mode de formation lent et progressif, comme le serait celui par stase — sans d'ailleurs le désigner spécialement.

b) Voici un fait capital : *on n'observe jamais un début véritable de l'alvéolite fibreuse*. Pourtant, si cette lésion n'était que la cicatrisation d'une atteinte toxi-infectieuse antérieure, tuberculeuse par exemple, un stade histologique préalable, d'abord distinct de l'alvéolite fibreuse, puis s'en rapprochant de plus en plus, devrait de toute évidence pouvoir s'observer. Or, on ne l'observe jamais. LETULLE, dont l'expérience en cette matière était pourtant considérable, le note expressément, sans d'ailleurs l'expliquer : « Quand on la découvre, la lésion, ordonnée ou mutilante, est établie, elle date de loin. En tant que fibrose élastigène, les méfaits sont même accomplis ; fibrilles ou lames d'élastine sont en place ; leurs tresses ont déroulé leurs flexuosités sinueuses. Tout ce qui peut encore arriver, c'est le tassement progressif, l'affaissement rétractile des champs hyperélastiques » (Le Poumon, page 489). — GRAEFF note de même que les stades initiaux de l'« apicite » n'ont jamais été vus. C'est que dans l'alvéolite fibreuse, les stades initiaux sont déjà de l'alvéolite fibreuse, ou presque : c'est ce curieux œdème que nous avons signalé, c'est un commencement d'hyperplasie élastique, ce sont quelques alvéoles bourrés de cellules à poussières, ce sont çà et là quelques fibrilles de collagène. Cela s'observe

dans des sommets presque intacts, où l'on hésitait macroscopiquement à parler de pneumonie ardoisée ; ou encore, à la périphérie de plages d'alvéolite fibreuse nette. Cette absence d'un début histologiquement distinct, d'un début qui ne serait pas déjà fibrose commençante, est l'un des arguments décisifs en faveur d'un mécanisme continu, qui intervient d'un bout à l'autre de l'évolution, et s'aggraverait lentement par le seul fait de sa durée — mécanisme que réalise justement si bien la stase.

c) *La stase lymphatique produit de l'œdème.* Ce fait, contesté par certains auteurs, a été mis hors de doute par les expériences de BODAERT, de MM. ROUVIÈRE et VALETTE. L'extirpation aseptique du ganglion poplité du lapin produit de l'œdème en amont. Le curage ganglionnaire de l'aisselle, à condition d'être complet et de comporter l'exérèse des plans musculaires pectoraux susceptibles de faciliter le rétablissement de la circulation lymphatique, entraîne l'éléphantiasis du membre supérieur. La simple obstruction cancéreuse des ganglions peut d'ailleurs suffire à donner de l'éléphantiasis.

Il est permis de penser que la stase lymphatique de l'extrême sommet entraîne le même œdème. Sans doute observe-t-on au bout de quelques jours, dans les stases lymphatiques expérimentales, la fonte de l'œdème par rétablissement du courant lymphatique à travers les voies de suppléance, et il est vraisemblable qu'initialement, le même rétablissement s'opère pour la lymphe de l'extrême sommet, entraînant la fonte de l'œdème apical. Mais comme l'accumulation des poussières se poursuit continuellement et aboutit à l'encrassement de toute voie lymphatique nouvellement empruntée, un moment arrive où l'œdème apical devient nécessairement chronique. Et cet œdème, on le surprend quelquefois dans la pneumonie ardoisée commençante.

d) *Il existe une stase lymphatique expérimentalement démontrée qui produit de la fibrose.* C'est celle du pneumothorax artificiel.

La stase lymphatique y est bien connue. GARDNER insiste, dans sa description du poumon collabé, sur la distension des vaisseaux lymphatiques hilaires et sur la stase qui se produit en amont. PEISSAHOWITSCH et SCHEININ, en comparant l'état du poumon normal et celui du poumon collabé chez des chiens porteurs d'un pneumothorax unilatéral et soumis, 6 à 8 semaines après sa création, à l'inhalation de charbon, constatent qu'après 2 mois d'empoussiérage, les lymphatiques du poumon collabé contiennent bien plus de poussières que ceux du poumon normal, et que les ganglions médiastinaux du côté collabé en contiennent bien

moins que ceux du côté sain, signe évident d'une stase lymphatique sous pneumothorax.

De cette stase, DOLLY et WIESE ont très élégamment fourni la preuve directe. Ils ont créé chez le chien, par ligature des veines innommées, sous-clavière et jugulaire interne gauches, une *citerne lymphatique* gauche recevant, outre le canal thoracique, les lymphatiques du poumon gauche. En étudiant le débit de cette citerne avant et après création d'un pneumothorax artificiel gauche de 250 à 300 cc. d'air, ils ont constaté, après collapsus, une *diminution du débit lymphatique de 46 % en moyenne*, ainsi que l'arrivée bien plus tardive dans la citerne, d'une injection intrapleurale gauche de bleu-trypan. Cette diminution du débit ne porte presque pas sur la lymphe abdominale s'écoulant par le canal thoracique, car si le chien a ingéré du lait peu avant l'expérience, sa lymphe cisternale, très grasse avant l'établissement du pneumothorax, ne s'éclaircit après que pendant 10 minutes, pour redevenir aussitôt grasse et augmenter un peu : c'est donc surtout un ralentissement de la lymphe *pulmonaire* qui s'observe après pneumothorax.

Quant à la *fibrose sous pneumothorax*, il y a longtemps que certains auteurs ont affirmé ses rapports avec la stase lymphatique : citons GARDNER, ROUBIER et DOUBROW, qui l'invoquent à côté d'autres troubles circulatoires, DOLLY et WIESE qui l'incriminent formellement. Bien des points rapprochent histologiquement cette fibrose de celle de la pneumonie ardoisée : les vascularites proliférantes diffuses, l'hyperélastigénèse, la possibilité d'alvéolites fibreuses : peut-être même l'apparition, signalée par ROUBIER et DOUBROW, d'une substance conjonctive nouvelle non fibrillaire, substance qui pourrait être bien voisine de l'œdème précollagène observé dans la pneumonie ardoisée. Il est certain qu'à côté de ces analogies, il y a des différences. Si l'alvéolite fibreuse sous pneumothorax est fréquente, elle n'est pas constante ; surtout, la possibilité d'une fibrose en des territoires pulmonaires absolument sains, fibrose qui serait due à la seule action du pneumothorax, reste une question des plus controversées : elle est affirmée par GARDNER et d'autres, niée par ROLLAND, et par ROUBIER et DOUBROW. Il semble bien que l'habituelle persistance d'une transparence radiologique normale rende une fibrose du poumon sain peu probable, dans les conditions d'entretien actuelles du pneumothorax (bien que des fibroses peu denses ne soient guère visibles radiologiquement). Mais justement ces conditions d'entretien, et d'une manière générale le mode de fonctionnement du pneumothorax, peuvent expliquer les différences observées. La relative faiblesse du collapsus, ses incessantes variations, ramenant périodiquement le poumon à des conditions très voisines de la normale, ne sauraient déterminer une stase lymphatique aussi intense, progressive et irréversible que celle de l'extrême sommet : et il faut vraisemblablement l'aggravation de gêne circulatoire appor-

lée par le voisinage des lésions tuberculeuses, pour que le pneumothorax édifie à leur pourtour, et même à quelque distance, l'exubérante et salubre fibrose que la maladie tuberculeuse elle-même n'aurait qu'insuffisamment donnée. Au moins localement, et à condition que l'addition de toutes les gênes mécaniques lui ait fait franchir un certain seuil, la stase lymphatique du pneumothorax est bien génératrice de aërose.

Tels sont les principaux faits qui plaident en faveur de l'explication proposée. Donnons-lui maintenant le développement nécessaire.

III. — SYNTHÈSE PHYSIOPATHOLOGIQUE ET ÉTIOLOGIQUE

a) La *pneumonie ardoisée simple* apparaît comme l'aboutissant d'un trouble fonctionnel. Elle résulte de l'insuffisante circulation lymphatique de l'extrême sommet, elle-même due à sa faible expansion respiratoire. Cette insuffisance lymphatique est cause d'une accumulation apicale des poussières, qui aggrave à son tour le déficit circulatoire. Un moment arrive où le ralentissement de la circulation lymphatique aboutit à l'œdème. Le fonctionnement et la nutrition du sommet s'en trouvent profondément altérés. Alors s'y produisent peu à peu les modifications du revêtement alvéolaire, l'hyperélastogénèse, le progressif comblement fibreux des alvéoles, l'épaississement des cloisons interlobulaires et de la plèvre, le rétrécissement fibreux des bronchioles, l'hyperplasie sténosante et oblitérante des parois vasculaires — toutes modifications lentement progressives, presque identiques pour chacun des éléments intéressés, et longtemps conservatrices de la systématisation du poumon.

Leur histogénèse intime ne pouvait être élucidée à l'aide des méthodes de coloration relativement simples (hématéine-éosine, trichrome de Masson, Weigert-Van Gieson) employées dans cette étude. Peut-il y avoir édification de tissu conjonctif sans transsudation préalable d'œdème ? Si, comme c'est vraisemblable, pareille édification est possible, s'opère-t-elle aux dépens du tissu précollagène présent dans les parois des alvéoles ? S'il y a œdème, quelles sont les étapes intermédiaires qui le relie à la matière conjonctive organisée ? Par

quel déterminisme se forme-t-il du collagène dans les alvéoles, du tissu élastique au contact de leurs parois ? Question particulièrement importante enfin, *dans quelle mesure les précoces altérations des artères et des veines entraînent-elles des changements du régime circulatoire sanguin du sommet, et retentissent-elles par là sur la fibrose en formation ?* Autant de questions auxquelles cette étude ne prétend pas répondre. Mais il est permis de penser que les différentes étapes de l'histogénèse de la fibrose apicale ne sont pas différentes de celles que parcourent tant de stases viscérales, lorsqu'elles édifient finalement du tissu conjonctif.

b) Dans les *pneumonies ardoisées complexes*, les lésions de fibrose et les lésions de nécrose relèvent de deux mécanismes différents. *Les lésions de nécrose en voie d'organisation* — nodules fibro-hyalins, calcifications, plages ossifiées — sont dues à l'action d'un agent venu du dehors. Cet agent peut être ou le bacille tuberculeux ou la silice. La cause vraisemblable de la fréquence de leur activité à l'extrême sommet est leur plus longue persistance sur place. — Lequel des deux agents est le plus souvent en cause ? Pour trois raisons, nous croyons que c'est le bacille tuberculeux. D'abord, s'il est certain que la silice inhalée s'accumule au sommet, il est rare qu'elle y atteigne les taux pathogènes rencontrés dans la silicose-maladie (les examens de DAVSON et SUSMAN apprennent que 7 % des cas seulement montrent ces taux élevés). Ensuite, s'il est certain que l'on peut observer de la calcification et même de l'ossification dans la silicose-expérimentale, ces lésions demeurent très rares dans la silicose humaine, surtout productrice de tissu hyalin. Enfin, étant donnée la grande diffusion de la tuberculose, les chances de pénétration du bacille tuberculeux au niveau de l'apex apparaissent bien plus grandes que celles d'une inhalation de poussières suffisante pour que leur accumulation apicale atteigne un taux pathogène.

Voilà les arguments qui militent en faveur du bacille de Koch et contre la silice. Aucun n'a de valeur absolue, et il est bien possible que certaines pneumonies ardoisées relèvent tout de même de la silice, celles par exemple montrant un taux de silice égal à celui de la silicose-maladie. Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que la négativité habituelle de l'examen bactériologique, et l'absence de méthodes

de diagnostic différentiel autres, rend impossible le partage rigoureux des cas entre l'une et l'autre étiologie. Seule la vraisemblance fait opter en faveur de la tuberculose. Cette relative incertitude n'est d'ailleurs grave ni du point de vue pathologique — puisqu'il existe, en dehors de la pneumonie ardoisée, suffisamment de réinfections, sûrement tuberculeuses celles-là, pour que la fréquence et l'importance du phénomène de la réinfection ne puissent être mises en doute, — ni du point de vue pronostic, puisque, comme nous le dirons dans le prochain chapitre, ce pronostic est de toute manière favorable, et que la tuberculose évolutive ne part presque jamais de là.

Les *lésions de fibrose* entourant ces nécroses relèvent du mécanisme de stase lymphatique précédemment décrit. Il est inutile de s'attarder. On comprend aisément que l'énorme gêne mécanique apportée par une lésion tuberculeuse et sa cicatrisation doit, en s'ajoutant aux facteurs habituels de stase apicale, l'aggraver fortement : ainsi s'explique l'étendue de l'alvéolite fibreuse entourant à l'apex les lésions tuberculeuses, étendue plus grande que celle des alvéolites fibreuses apparaissant isolément. D'ailleurs, le point de vue n'est pas nouveau qui consiste à considérer le champ tuberculeux comme interrupteur de circulation dans le poumon : M. AMEUILLE, avec LEMOINE et FAUVET, l'ont appliqué à la circulation sanguine, et montré ainsi toute l'importance qui s'attache aux suppléances circulatoires s'établissant par les adhérences pleurales. L'interruption lymphatique mérite également d'être prise en considération. Et d'après tout ce qui vient d'être développé, elle doit être tenue pour responsable des toutes petites zones d'alvéolite fibreuse s'édifiant de manière non exceptionnelle au pourtour des lésions tuberculeuses cicatrisées *non apicales* — leur exigüité et leur moindre fréquence s'expliquant par les bien meilleures conditions de circulation lymphatique régnant ailleurs qu'aux sommets.

C'est donc sur une voie toute physiopathologique, loin des préoccupations étiologiques exclusives, que nous a conduits la pneumonie ardoisée. Voyons si le même point de vue ne peut pas s'appliquer utilement à l'étude d'autres problèmes.

CHAPITRE VIII

LES ENSEIGNEMENTS DE LA PNEUMONIE ARDOISEE ROLE DE LA STASE LYMPHATIQUE EN PATHOLOGIE PULMONAIRE

LA STASE LYMPHATIQUE DANS LA SILICOSE. — L'ACCUMULATION GANGLIONNAIRE DE LA SILICE. — LE SEUIL GANGLIONNAIRE DE SILICE. — RÔLE DE LA STASE LYMPHATIQUE DANS L'ÉVOLUTION TARDIVE DE LA SILICOSE. — LA STASE LYMPHATIQUE DANS LES TUBERCULOSES DU SOMMET. — COMMENT ELLE EXPLIQUE LEUR FRÉQUENCE ET LEUR BÉNIGNITÉ.

Bien que ce chapitre sorte du cadre des réinfections tuberculeuses, il mérite de ne point être omis, tant la pneumonie ardoisée est riche d'enseignements pour la compréhension de certaines maladies du poumon. La lésion que nous venons d'étudier met en lumière deux notions principales, notions théoriquement évidentes, mais auxquelles elle vient donner toute la force persuasive des faits concrets : d'abord, l'existence d'une pathologie *segmentaire* du poumon, les mêmes causes déterminant dans des segments pulmonaires différents des effets nullement identiques ; ensuite, l'importance de la *persistance sur place* des agents pathogènes, et, par contre-coup, l'importance des fonctions qui assurent leur élimination, comme la circulation lymphatique par exemple. Ces notions n'ont rien de nouveau : pourtant, leurs conséquences n'ont guère été étudiées, et l'importance primordiale qui leur revient pour l'explication de bien des phénomènes de pathologie pulmonaire n'a pas été jusqu'à présent suffisamment reconnue. Or, les services qu'elles peuvent rendre sont immenses. Bornons-nous ici à deux exemples

particulièrement démonstratifs : la question de la silicose-maladie, et celle des tuberculoses évolutives de l'apex.

I. — LA SILICOSE-MALADIE

1. — La pathogénie

La silicose-maladie est le plus éclatant exemple de la réalité et de l'importance de la stase lymphatique. On peut démontrer *par des chiffres* que lorsque la silicose pulmonaire apparaît, les ganglions trachéo-bronchiques sont déjà tellement imprégnés de silice et tellement sclérosés que toute élimination lymphatique de la silice inhalée est devenue impossible : l'émonctoire ganglionnaire ne fonctionne plus. On peut démontrer que s'il est possible d'inhaler de la silice pendant de longues années sans que le poumon en souffre, c'est parce qu'une partie seulement des poussières inhalées reste sur place, tandis que l'autre partie est entraînée par la voie lymphatique dans les ganglions du médiastin. Là, les particules de silice stagnent, s'accumulent sur un espace restreint, atteignent donc bientôt des concentrations élevées, et exercent dès lors leur action sclérosante : les voies ouvertes au courant lymphatique s'en trouvent rétrécies, puis obstruées, les ganglions finalement transformés en d'énormes blocs de tissu hyalin, imperméables à toute circulation. L'élimination des poussières inhalées est alors gravement compromise : *le lit de la silicose est fait*. Que l'inhalation des poussières vienne à se poursuivre — et elle se poursuivra nécessairement chez ces sujets, qui sont toujours *professionnellement exposés* —, la silice inhalée ne pourra plus que s'accumuler sur place en totalité, car les départs par l'expectoration ou par la voie sanguine ne comptent presque pas. La concentration pulmonaire en silice croîtra maintenant plus rapidement, les taux pathogènes finiront par être atteints, et, attribuable autant à l'insuffisance de l'élimination de la silice qu'à l'excès de son apport, la silicose pulmonaire fera son apparition.

Les faits qui plaident en faveur de cette manière de voir sont nombreux.

A) *Argument temps.* — Il faut en moyenne de 10 à 15 années d'exposition pour que la silicose apparaisse. Les silicoses survenant au bout de 2 à 5 ans sont rares.

B) *Argument radiologique.* — Sur les clichés, l'atteinte pulmonaire est précédée par une importante augmentation de volume des ombres du hile. Ces ombres hilaires, vérifiées anatomiquement, sont dues à de grosses adénopathies (BOEHNE).

C) *Argument anatomique.* — A l'autopsie, les poumons silicosiques s'accompagnent constamment de grosses adénopathies hyalines du médiastin. *Et ces adénopathies apparaissent avant les lésions pulmonaires*, comme le montrent les autopsies de mineurs non décédés de silicose, mais présentant déjà de cette affection l'atteinte ganglionnaire initiale (HUSTEN). Il y a là une forme atténuée de la maladie, véritable silicose des sujets bien portants.

D) *Argument chimique.* — Particulièrement instructifs sont les dosages de silice pulmonaire et ganglionnaire, faits chez des sujets bien portants et chez des sujets atteints de silicose. Nous donnerons ici les chiffres de BOEHNE, LEULIER et POLICARD, SLADDEN, GIESE, HACKMANN, BELT, auteurs ayant tous employé la même méthode de dosage (incinération, traitement par l'acide chlorhydrique à chaud, pesée du résidu) et exprimant identiquement leurs résultats en grammes de silice pour 100 gr. de tissu sec. Nous laisserons de côté les chiffres de GERSTEL, qui donne le poids de silice par poumon entier, et ceux de G. ANTOINE, qui donne le poids de silice soit par poumon entier, soit par 100 gr. de matière fraîche non desséchée; chiffres ne pouvant donc être comparés à ceux des auteurs précédemment cités.

Voici ce que montrent les dosages :

a) *Chez les sujets non atteints de silicose, le taux de silice ganglionnaire est beaucoup plus élevé que celui de silice pulmonaire* : il y a donc concentration ganglionnaire des poussières. C'est dans les ganglions — nous parlons toujours des ganglions trachéo-bronchiques — que la silice atteint de loin les chiffres les plus élevés rencontrés dans l'organisme :

TABLEAU IX

La silice selon les différentes localisations.

Organes	Belt	Hackmann	Bœhne	Giese	Leulier-Policard.	Moyennes
Foie, rate.	6 cas 0,05-0,075					0,05-0,075 6 cas
Poumons.	19 cas 0,151	6 cas 0,147	2 cas 0,30		3 cas 1,31	30 cas 0,27
Gangl. trach. bronchiq.	19 cas 1,98			12 cas 2,11	3 cas 1,94	34 cas 2,02

b) Toujours chez les sujets sains, le taux de silice ganglionnaire va croissant avec l'âge, ce qui démontre la continuité de l'accumulation ganglionnaire des poussières. Le taux de silice pulmonaire va également croissant avec l'âge, ce qui démontre que le nettoyage lymphatique n'est jamais que partiel. L'accroissement des deux taux de silice est à peu près parallèle. La silice pulmonaire, chez ces sujets, reste en deçà des concentrations pathogènes, qui sont de l'ordre de 0,75 à 1 % (SLADDEN et BELT, IRWIN et KING).

TABLEAU X

La silice selon l'âge.

(Voir aussi les chiffres de G. ANTOINE, page 97).

Age	Ganglions	Poumons.
	BELT et GIESE	BELT et HACKMANN
0-30 ans	0,92 (4 cas)	0,035 (5 cas)
30 à 50 ans	1,04 (8 cas)	0,108 (8 cas)
plus de 50 ans	2,77 (9 cas)	0,204 (12 cas)

c) Chez les sujets atteints de silicose, les taux de silice pulmonaire et ganglionnaire sont plus élevés que chez les sujets sains.

TABLEAU XI

La silice pulmonaire et ganglionnaire chez les silicosiques et chez les non silicosiques.

Taux de silice	Belt	Leulier et Policard	Hack- mann	Böhne	Giese	Moyenne
Silice ganglionnaire :						
Chez les non silicosiques.....	1,98	1,94			2,11	22 cas 2,02
Chez les silicosiques.....		1,80			3,44	9 cas 2,77
Silice pulmonaire :						
Chez les non silicosiques.....	0,151	1,31	0,147	0,30		30 cas 0,27
Chez les silicosiques.....		4,03	4,51	6,13		42 cas 4,60

d) Si l'on examine maintenant l'écart entre les taux de silice des sujets non silicosiques et ceux des sujets atteints de silicose, on s'aperçoit que cet écart est beaucoup plus important pour la silice pulmonaire que pour la silice ganglionnaire. Alors que la moyenne des taux de silice ganglionnaire est de 2 gr. 02 chez les sujets non silicosiques et de 2 gr. 77 chez les sujets atteints de silicose, les moyennes pulmonaires correspondantes sont de 0 gr. 27 et de 4 gr. 60. Chez les sujets atteints de silicose, on trouve donc 1,4 fois plus de

silice ganglionnaire, mais 17 fois plus de silice pulmonaire que chez les autres sujets. En d'autres termes, alors que chez les sujets non silicosiques, l'accroissement de silice pulmonaire s'accompagne d'un accroissement à peu près parallèle de silice ganglionnaire (tableau X), accroissement montrant clairement le départ d'une partie de la silice pulmonaire vers les ganglions, au contraire, *chez les sujets atteints de silicose, la silice pulmonaire peut s'accroître considérablement, atteindre de multiples fois son taux normal, sans que la silice ganglionnaire s'en trouve augmentée dans une proportion comparable même de loin.*

Il y a donc bien, à la base de la silicose, un arrêt de départ de la silice pulmonaire vers les ganglions, en d'autres termes, une saturation des ganglions en silice. C'est la démonstration d'un seuil ganglionnaire de silice qui, dans la silicose, ne peut plus être franchi. Ce seuil répond à une imprégnation en silice telle que les ganglions en sont totalement hyalinisés : c'est un seuil *histologique* et non chimique, puisque, entre l'accumulation de la silice et le déclenchement de son action arrêtaute, s'interpose nécessairement une étape histologique, l'hyalinisation des ganglions. Ce caractère indirect du seuil ganglionnaire de silice, dans le jeu duquel intervient l'aptitude individuelle à faire de la sclérose, explique ses importantes variations d'un sujet à l'autre, variations qui n'en permettent pas moins de le situer, pour la moyenne des cas, aux environs de 3 à 4 gr. % : il est rare que l'imprégnation ganglionnaire s'arrête plus tôt ou aille plus loin. Une fois le seuil atteint, toute la silice inhalée reste pratiquement dans les poumons, et y atteint quelquefois les énormes taux — rencontrés par HACKMANN et BOEHNE — de 8 gr. % et davantage, soit 30 fois le chiffre normal.

e) Remarquons un dernier fait. Si, chez les sujets atteints de silicose, le taux de silice ganglionnaire est en moyenne plus élevé que chez les sujets indemnes de cette maladie, il ne diffère cependant pas sensiblement du taux relevé chez les sujets non silicosiques *les plus âgés* : il est même, par un curieux hasard, exactement le même :

<i>Chez les silicosiques</i>	<i>Chez les sujets âgés non silicosiques</i>
(V. tableau X)	(V. tableau X)
GIESE et LEULIER-POLICARD	BELT et GIESE
2,77 (9 cas)	2,77 (9 cas)

Cela n'est pas pour surprendre. Car les sujets âgés des villes ont derrière eux toute une vie d'inhalation de poussières, ce qui leur vaut bien souvent — la chose est connue et nous l'avons vérifiée maintes fois au cours de nos autopsies — des ganglions broncho-médiastinaux gros, noirs et totalement hyalins, véritables silicoses ganglionnaires latentes, en tous points comparables à celles trouvées par HUSTEN chez des mineurs aux poumons non encore pris. Il est vraisemblable que si de pareils sujets âgés étaient placés dans les mines, ils y prendraient la silicose pulmonaire plus rapidement que des sujets jeunes ; de même que l'état de leurs ganglions et la gêne lymphatique consécutive est sans doute partiellement responsable de la gravité des pneumopathies aiguës de leur âge — gravité justement comparable à celle, bien connue, des pneumopathies aiguës des mineurs.

Tels sont les principaux faits qui militent en faveur de l'explication donnée. Ils démontrent clairement le rôle de l'obstruction ganglionnaire dans l'apparition de la silicose pulmonaire. L'importance de ce rôle a d'ailleurs été soulignée depuis longtemps par GARDNER et par M. POLICARD, qui a beaucoup attiré l'attention sur ce point. Nous croyons que le rapprochement de faits et de chiffres qui vient d'être opéré montre avec précision le mécanisme qui est en jeu.

Tous les problèmes de la silicose ne sont pas résolus pour autant, il s'en faut. Le problème si controversé du *mode d'action* de la silice — action chimique d'intoxication par dissolution lente, ou action physico-chimique de contact par propriété spéciale de surface, ou les deux — n'est même pas effleuré par notre étude. Le problème capital de savoir pourquoi, placés dans des conditions d'inhalation identiques, certains sujets font de la silicose et d'autres non, n'est pas non plus effleuré — et ce problème, qui se pose certes pour toutes les maladies dues à des agents extérieurs, prend ici une singulière acuité, étant donné qu'à une identité presque expérimentale des conditions d'exposition, répond une variété incroyable de conséquences : maladie chez l'un, santé chez l'autre, quantité de silice X pour telle étendue de tissu hyalin chez le troisième, quantité de silice Y, bien différente, pour la même étendue de tissu hyalin chez le quatrième — comme le montrent les dosages de GERSTEL. Il y a là un facteur individuel primordial, tangible comme dans peu d'autres maladies. On ne sait guère dans quelles actions ce facteur se manifeste (si ce n'est que les capacités d'arrêt des voies respiratoires supérieures semblent jouer un rôle primordial — fonction de défense qui ne saurait

cependant tout expliquer) ; mais il est certain — sans qu'il y ait pour cela dérogation au mécanisme de la saturation ganglionnaire préalable — que des différences vraiment considérables s'observent entre la silicose des uns et des autres.

Pourtant, le mécanisme lymphatique que nous avons essayé de mettre en lumière peut aider à mieux comprendre deux points particuliers : le pronostic de la silicose, et la question de l'association silicose-tuberculose.

2. — Le pronostic de la silicose

Il est bien connu *qu'une fois la silicose en marche, la cessation de l'inhalation des poussières n'arrive plus à arrêter l'aggravation des lésions.*

Les mineurs qui abandonnent leur travail avec une silicose d'une certaine importance (stade II) — et c'est souvent le cas, étant donné la si longue latence clinique de cette maladie — voient leur dyspnée s'aggraver, leurs lésions s'étendre, les complications habituelles survenir. Aussi la mortalité par silicose, dans les 5 années qui suivent l'arrêt du travail, est-elle de 32 % chez les sujets du stade II d'après BOEHNE ; l'aggravation s'arrête d'ailleurs là, puisque la mortalité des 10 premières années est, dans la même statistique, de 40 %, ne dépassant donc que de peu celle des 5 premières années.

Ce phénomène si curieux d'une maladie allant s'aggravant alors même que l'apport extérieur de son agent étiologique est suspendu, cet agent ne se reproduisant pas par lui-même, peut trouver une explication dans le mécanisme lymphatique sus-décrit. Car l'aggravation des lésions est due à la persistance d'une action nocive de la silice (nous ne parlons pas pour l'instant des fréquentes tuberculoses surajoutées). Cette silice encore nocive ne provient pas d'une migration siliceuse partie du tissu hyalin déjà édifié, puisque les taux de silice des vieilles cicatrices ne sont nullement inférieurs à ceux des cicatrices récentes (GERSTEL). C'est donc à une silice déjà inhalée au moment de l'arrêt du travail, mais répandue dans des zones pulmonaires encore saines, qu'est due l'aggravation ultérieure des lésions — chose que la lenteur d'ac-

tion de la silice explique parfaitement. Or, la longue persistance sur place de la silice inhalée en dernier serait un fait incompréhensible si l'on ne savait que chez les silicosiques, il n'y a pas départ des poussières vers les ganglions comme chez les sujets sains : si un pareil départ existait, il y aurait nécessairement diminution progressive du taux de cette silice, donc impossibilité d'apparition, pendant des années, de lésions que produisent seulement les fortes concentrations de silice. Une fois de plus, l'importance du trouble de l'élimination de la silice apparaît pleinement. Lui seul permet de comprendre pourquoi la silicose peut s'aggraver sans inhalation nouvelle de silice.

3. — L'association silicose-tuberculose

Cette association est extrêmement fréquente. Elle l'est tellement que quelques auteurs, et des plus éminents — citons MM. RIST, POLICARD, DOUBROW en France, HUEBSCHMANN en Allemagne —, se refusent à considérer la silicose comme une maladie autonome, et ne voient en elle qu'une tuberculose modifiée dans ses caractères par l'accumulation pulmonaire de silice. Pour notre part, nous croyons que la silicose existe bien en tant que maladie autonome, que son existence est amplement démontrée : d'une part, par les expériences positives de L. U. GARDNER, reproduisant la silicose chez un grand nombre d'animaux par la seule inhalation ou injection de silice ; d'autre part, par les inoculations de fragments pulmonaires silicosiques avec *résultat négatif quant au bacille tuberculeux*, négativité qui n'irait nullement à l'encontre de la tuberculose s'il devait s'agir de tuberculoses anciennes et cicatrisées, mais qui est inconcevable s'il doit s'agir de tuberculoses même « fibreuses » *aboutissant à la mort*. — La question est d'ailleurs plus théorique que pratique, puisque les 2/3 des silicosiques meurent porteurs de lésions tuberculeuses certaines (BOEHNE, HUSTEN, DI BIASI), le litige portant donc avant tout sur les autres. En les laissant de côté, qu'on appelle l'inconnue qui nous occupe : raisons de la fréquence de la tuberculose chez les silicosiques, ou raisons de la fréquence de la tuberculose chez les mineurs inhalant de la silice, le problème à résoudre est le même.

Nous croyons que deux raisons peuvent expliquer cette fréquence. La première n'est autre que l'obstruction ganglionnaire et la gêne lymphatique consécutive. Si cette gêne aboutit à l'immobilisation sur place des poussières inhalées, elle doit agir de même pour les *germes* inhalés. Le bacille tuberculeux est parmi ceux-là. Chez l'adulte, l'inhalation épisodique de bacilles tuberculeux, à laquelle tout le monde est si souvent exposé, ou bien ne donne que des lésions pulmonaires très petites du type abortif, ou bien ne laisse aucune trace décelable au niveau du poumon, les bacilles étant entraînés dans les ganglions trachéobronchiques : et à n'en pas douter, cette possibilité d'un départ lymphatique est l'une des raisons — à côté de bien d'autres — de l'innocuité habituelle des inhalations bacillaires, si communes à tous les âges. Le blocage des ganglions ne peut manquer de changer tout cela. L'élimination des bacilles devient beaucoup plus difficile ; les germes restent sur place, prêts à l'attaque, et les chances d'éclosion de tuberculoses évolutives s'en trouvent singulièrement accrues.

L'autre raison est plus importante encore. L'inhalation de silice entraîne une importante mobilisation de cellules à potentiel phagocytaire. La majeure partie de ces phagocytes, appelés à devenir des cellules à poussière, proviennent du revêtement alvéolaire ; d'autres sont peut-être des éléments de la trame émigrés dans la lumière alvéolaire, d'autres encore des monocytes du sang — ces deux dernières origines des cellules à poussière n'étant pas admises par tous les auteurs, ASCHOFF en particulier. Quoi qu'il en soit, toutes les forces de défense phagocytaire du poumon sont mobilisées par la silice. On conçoit que l'attaque ultérieure du bacille tuberculeux n'en présente que plus de gravité. *A cet égard, la silicose équivaut à une gigantesque et chronique expérience de blocage du système réticulo-endothélial.* On sait que de pareils blocages aggravent considérablement le pronostic des infections ultérieures : ne rappelons, pour nous limiter au seul appareil respiratoire, que les expériences déjà anciennes de GROBER, NOETZEL, BETTMANN, qui montrent l'innocuité de l'injection intrapleurale simple de microbes divers, mais la gravité de cette injection — *aboutissant à l'empyème* — si elle est précédée par l'introduction de substances colorantes. Citons, pour le poumon, la récente et si élégante expérience

de MM. BINET et JAULMES qui, établissant à l'aide de leur technique du poumon isolé et perfusé le pouvoir bactéricide considérable de cet organe, montrent que ce pouvoir bactéricide disparaît en plus grande partie si le sang perfusant reçoit, 20 à 30 minutes avant l'introduction des microbes, une suspension de carbone ou d'encre de Chine. — Certes, le rattachement du poumon au système réticulo-endothélial est une question des plus discutées : mais, système réticulo-endothélial ou non, le blocage des ses éléments phagocytaires existe. Il est rationnel de penser que c'est en réalisant quelque chose de semblable que l'inhalation de silice désarme le poumon si dangereusement devant le bacille tuberculeux.

Tels sont les principaux points qu'il était utile de développer à propos de la silicose. — Quant au second domaine que le mécanisme de la pneumonie ardoisée permet de mieux comprendre, à savoir les tuberculoses du sommet en général, il nous ramène très près du sujet de ce travail.

II. — LES TUBERCULOSES DU SOMMET EN GENERAL

Deux faits dominent l'étude de ces tuberculoses : leur fréquence et leur bénignité. L'un et l'autre caractère peuvent s'expliquer par des considérations de circulation lymphatique.

1) *La fréquence de la tuberculose du sommet.* — Elle a déjà été montrée au Chapitre V. Lors de nos autopsies, le tiers de nos sujets était trouvé porteur de tuberculoses apicales macroscopiquement certaines, l'autre moitié porteur de pneumonies ardoisées, dont 50 % environ présentaient histologiquement de la nécrose, attribuable avec la plus grande vraisemblance à la tuberculose. Il apparaît donc que plus de la moitié des sujets autopsiés présentait des lésions tuberculeuses de l'extrême sommet. Ce chiffre est énorme. Il est certain qu'en additionnant toutes les autres localisations pulmonaires de la tuberculose, ce taux serait largement dépassé : mais l'on ne saurait procéder ainsi, la partie extra-apicale du poumon étant de multiples fois plus volumineuse que la petite calotte de l'extrême sommet : c'est un segment pulmonaire de volume égal qu'il faut comparer au segment apical, et on n'en trouve aucun, même de loin, qui soit le siège de lésions tuberculeuses aussi souvent que celui-là.

Cette fréquence n'est pas due à une plus facile arrivée apicale des bacilles tuberculeux inhalés, puisque les expériences d'inhalation de poussières montrent que les poussières inhalées se distribuent à peu près également à toutes les hauteurs du poumon. C'est donc — peut-être avec d'autres causes qui échappent encore — la plus longue persistance sur place des bacilles qu'il faut incriminer. Après tout ce qui a été développé précédemment sur l'insuffisance de la circulation lymphatique apicale, il est inutile de s'attarder sur ce point. Disons simplement que l'importance d'une plus longue persistance sur place d'un bacille n'a rien d'hypothétique, puisque les expériences de PLASCHKES et SCHUR ainsi que de TOMASZEWSKI, comportant l'injection intraveineuse de bacilles tuberculeux à des lapins porteurs d'un pneumothorax, montrent la constante prédominance des granulations du côté collabé, celui où existe de la stase lymphatique. La longue persistance sur place d'un germe, due par exemple à la stase lymphatique, a donc une réelle importance pour l'apparition des lésions. La fréquence des tuberculoses apicales peut s'expliquer ainsi.

2° *La bénignité relative de la tuberculose du sommet.* — C'est le second caractère de cette localisation. Voyons le fait et voyons ses raisons.

Le fait est établi par la relative rareté du début apical de la tuberculose évolutive, en regard de la fréquence de la tuberculose apicale abortive. Ici, il faut s'expliquer avec précision. Pendant des années s'est poursuivi, dans la littérature allemande surtout, un débat véhément sur la question du début apical ou sous-claviculaire de la tuberculose évolutive. Le début sous-claviculaire, affirmé pour la première fois par ASSMANN et par REDEKER, était nié par la plupart des anatomo-pathologistes et accepté par la majorité des cliniciens. Les anatomo-pathologistes s'appuyaient sur le fait que les rares autopsies de tuberculoses évolutives commençantes, si elles montrent volontiers un siège sous-apical des lésions évolutives, montrent également presque toujours des lésions apicales ; les cliniciens s'en tenaient au simple fait de la localisation radiologique souvent sous-claviculaire des premières images de la tuberculose-maladie.

Nous croyons que ce sont les cliniciens qui ont raison. D'abord, il existe des cas indiscutables, anatomiquement vérifiés, de tuberculoses évolutives commençantes, sans trace de lésions apicales : KUDLICH et REIMANN en rapportent minutieusement un bel exemple. Mais n'y en aurait-il qu'exceptionnellement, la démonstration

ne serait nullement faite que les lésions évolutives des tuberculoses commençantes doivent nécessairement leur existence aux lésions apicales concomitantes. A cet égard, l'étude des réinfections latentes non apicales, telle qu'elle sera faite au chapitre suivant, est pleine d'enseignements, puisqu'elle montre des réinfections non-apicales sans lésions apicales (cas 60, 64, 84, 87, 88, 94), ou encore des réinfections non-apicales et apicales du même âge — d'où ressort l'indépendance très grande de ces deux catégories de localisations, dont l'une n'est nullement la conséquence nécessaire de l'autre.

Le principal argument des anatomo-pathologistes n'a donc pas grande valeur. Par contre, la simple *étude radiologique* des localisations évolutives initiales en a une qu'il est difficile de contester. Cette étude a montré à tous les auteurs la plus grande fréquence du début sous-claviculaire : 20,3 % seulement de débuts apicaux d'après SAYÉ, 24 % d'après RUBINSTEIN et TRIUSS, 30 % d'après une étude récente de BRAEUNING, particulièrement importante puisqu'elle concerne uniquement des sujets déjà radiographiés avant le début de leur maladie. Si l'on considère maintenant que près de 60 % des sujets ayant dépassé la quarantaine sont porteurs de lésions tuberculeuses de l'apex, que 20 % de l'ensemble de tous les sujets ayant dépassé cet âge tombent malades de tuberculose dans le courant de leur vie (taux calculé d'après le raisonnement appliqué par Etienne BERNARD et MOINE aux sujets de tout âge, et vraisemblablement bien trop élevé pour les âges avancés), et qu'environ le 1/4 de ces tuberculoses débutent à l'extrême sommet, on s'aperçoit qu'*au plus une localisation apicale sur 12 devient le départ d'une tuberculose évolutive* : et ce pourcentage est encore trop élevé, puisqu'il y a des tuberculoses évolutives sans lésion apicale. Evolutivité d'une seule tuberculose apicale sur 12 — il n'en faut pas davantage pour montrer tout la bénignité de cette localisation, si particulière à tant d'égards.

Quant aux *raisons* de cette bénignité, elles doivent être cherchées dans la facilité plus grande de cette région à édifier de la sclérose, facilité qui est elle-même sous la dépendance de son insuffisante circulation lymphatique. Tout ce que nous avons vu aux chapitres V et VI sur l'exubérance de la sclérose autour des tuberculoses apicales macroscopiques et autour des nécroses de la pneumonie ardoisée, s'applique intégralement ici. A étendue égale, une lésion de l'extrême sommet se sclérose mieux qu'une lésion située ailleurs. Quant à montrer en détail les étroits rapports entre l'aptitude à la sclérose et les conditions circulatoires lymphatiques, la chose a été suffisamment faite au chapitre dernier pour qu'il soit inutile d'y revenir ici.

Cette facilité de la sclérose apicale peut d'ailleurs devenir un inconvénient. La sclérose peut en effet, par sa survenue précoce, empêcher des lésions peu avancées de guérir par résorption pure et simple, mode de guérison que ces lésions auraient fort bien présenté dans toute autre région que l'extrême sommet. Cela s'observe par exemple avec une particulière netteté lors de poussées miliaires d'évolution favorable. Il arrive alors que les granulations s'effacent presque partout totalement sans laisser de trace, sauf au sommet où elles persistent plus longtemps, édifient autour d'elles des travées scléreuses, ou prennent même l'opacité de lésions chargées de chaux. Cela a été observé par beaucoup de phthisiologues.

En définitive, et ce sera la conclusion de ce chapitre, la diversité d'aspect des lésions pulmonaires mérite d'être considérée, plus étroitement que par le passé, en fonction de la diversité physiologique des segments du poumon. Pour l'extrême sommet, ce point de vue enseigne qu'une même particularité physiologique — le mauvais drainage lymphatique — retarde le départ des germes, favorise par là leur action pathogène, gêne la restitution *ad integrum* des lésions, mais stimule en même temps la sclérose réparatrice. La même cause explique donc la fréquence des lésions apicales et la fréquence de leur relative guérison. L'explication donnée, reliant à une seule cause plusieurs effets, est au moins rationnelle. Nous croyons avoir montré de plus qu'elle est exacte.

CHAPITRE IX

LES REINFECTIONS NON APICALES

TECHNIQUE DE LEUR MISE EN ÉVIDENCE. — DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL. — DÉTAIL DES OBSERVATIONS. — ÉTUDE D'ENSEMBLE : FRÉQUENCE, NOMBRE, SIÈGE, VOLUME, ASPECT HISTOLOGIQUE. — QUELQUES POINTS PARTICULIERS.

I. — INTRODUCTION

Nous avons longuement énuméré au chapitre IV les raisons qui militent en faveur d'une étude séparée des réinfections non apicales. Résumons-les : ces réinfections sont plus rares que les apicales, plus difficiles à mettre en évidence, moins connues : en revanche, elles apparaissent d'emblée comme de la tuberculose. Raisons qui expliquent suffisamment l'autonomie qui leur est donnée ici.

a) Diagnostic positif. Technique

Comment mettre en évidence les réinfections non apicales ? On peut tout simplement prélever les poumons, les fixer ; puis, au bout de quelques jours de fixation, les couper en tranches aussi minces que possible et en explorer chacune longuement. Ce n'est pas le procédé que nous avons employé. Car l'exploration — c'est nécessairement une palpation — de tranches pulmonaires imprégnées de formol ou de Kayserling est très pénible, risque donc de ne pas être faite avec la patience nécessaire. Et à ce travail de palpation toujours peu agréable, on met moins de curiosité quelques jours après l'autopsie qu'au moment même. Surtout, la

fixation prolongée — nécessaire pour que les poumons puissent se couper en tranches très minces — durcit fortement les tissus, et rend par là incertaine la sensation qui renseigne le mieux sur la présence des lésions : leur dureté, perçue au milieu du tissu mou environnant.

Nous avons donc réalisé l'exploration au moment même de l'autopsie. Les poumons une fois retirés de la cage thoracique, étaient placés sur un linge stérile ; à l'aide d'instruments stériles, les ganglions du médiastin et des hiles étaient soigneusement disséqués, puis disposés sur un autre linge stérile, dans le même ordre que celui existant dans le médiastin (ceci pour éviter toute possibilité de confusion). Les ganglions étaient alors coupés en fragments extrêmement minces, et ainsi, les séquelles ganglionnaires de la primo-infection mises en évidence. Les deux poumons étaient ensuite minutieusement inspectés (distribution de l'anthraxe, rétractions éventuelles au niveau des lésions), puis superficiellement palpés — de grosses lésions se sentant très rapidement; enfin, les deux calottes apicales prélevées. Il ne restait alors plus qu'à séparer les poumons l'un de l'autre, à isoler chaque lobe (sauf en cas de symphyse) et à en découper chacun en tranches aussi minces que possible, frontales pour les lobes supérieurs, horizontales pour les inférieurs. Les lésions caséuses éventuellement présentes étaient ainsi rapidement trouvées et prélevées.

Alors commençait le temps principal, celui de la palpation systématique et patiente de chacune des tranches, étant entendu qu'on employait autant de minutie pour les lobes aux ganglions efférents sains — lobes donc susceptibles d'héberger des réinfections — que pour celui ou ceux tributaires des calcifications ganglionnaires, lobes hébergeant le chancre. Les indurations calcifiées ainsi perçues étaient soigneusement excisées et prélevées.

Il faut faire cette palpation avec infiniment de patience. Elle est facile lorsque les poumons sont sains : la seule cause de gêne étant alors constituée par les cartilages des bronches, dont la dureté se distingue cependant, avec un peu d'expérience, fort bien de celle d'une calcification. Lorsqu'il y a de l'œdème ou de l'infarctissement hémorragique, la palpation n'est gênée que de peu ; s'il y a de la bronchopneumonie, elle l'est déjà davantage ; s'il y a une ou plusieurs hépatisations lobaires, on ne peut être absolument certain de son résultat, et lorsqu'il y a une induration cancéreuse, elle est totalement impossible, ou n'aboutit qu'à une approximation dénuée de toute valeur. Nous n'avons pas d'expérience pour les cas de tuberculose évolutive, qui étaient hors de nos recherches : mais au moins dans les zones anciennement atteintes, donc très indurées, la palpation ne permet certainement pas la mise en évidence de très petites calcifications, la question de son *danger* mise à part, qui doit être très réel s'il s'agit d'une manipulation fréquemment renouvelée, puisqu'on réalise là une véritable expression de tissus hautement bacillifères, près desquels on respire pendant des heures.

Que vaut la méthode mise en œuvre ? Elle a quelque chose de très barbare : elle aboutit à l'écrasement des parties de poumon non indurées : mais comme on ne s'intéresse qu'aux autres, il n'y a pas grand mal. La radiologie post mortem est certainement plus élégante et plus sûre, et si on a le choix entre l'une et l'autre méthode, il faut adopter sans hésiter la radiologique. Pour la palpation, on peut dire qu'elle vaut ce que vaut la patience de l'observateur. Si elle est prolongée et méthodique, elle peut fort bien mettre en évidence des calcifications de diamètre égal ou inférieur à un millimètre. Il y en a certainement de plus petites, et celles-là échappent. *De toute manière, pour donner tout ce qu'elle peut donner, la palpation doit durer au moins une heure et demie : c'est ce que l'expérience nous a montré.*

b) Diagnostic différentiel

Trois questions doivent être soulevées :

Y a-t-il des calcifications non tuberculeuses ?

Comment distingue-t-on les réinfections des primo-infections ?

N'y a-t-il pas des lésions de réinfection non calcifiées, qui échappent par le procédé mis en œuvre ?

1° *Y a-t-il des calcifications non tuberculeuses ?* — Il est classique d'en citer quelques-unes. Les vieux infarctus nécrosés, les gommes syphilitiques, les incrustations calcaires des parois bronchiques (pouvant même s'ossifier), les ostéomes simples du poumon — telles seraient les principales causes d'erreur. Elles existent en effet, mais se présentent avec une rareté telle qu'il est parfaitement légitime de ne pas en tenir compte, l'erreur commise n'atteignant pas 1 % des résultats donnés. — Une cause d'erreur importante pourrait être la silicose. GARDNER et d'autres auteurs ont signalé la calcification de lésions silicosiques. Mais c'est une éventualité fort rare, qui ne se voit pas pour les faibles taux de silice habituellement présents dans les poumons : il faut des cas de silicose très étendus, presque terminaux, l'imprégnation calcique portant sur les nécroses qui se produisent alors aux dépens du tissu hyalin. L'homme semble d'ailleurs peu apte à calcifier ses lésions de silicose, alors que certains animaux (lapin) calcifient les leurs facilement (GARDNER).

2) *Comment distinguer les calcifications de réinfection de celles de primo-infection ?* Nous avons consacré tout un long chapitre à ce problème (III). Rappelons que toutes les calcifications siégeant en des lobes aux ganglions satellites sains sont des réinfections. Nous avons laissé de côté, dans le décompte des réinfections, les calcifications quelquefois multiples siégeant dans des lobes aux ganglions calcifiés, lésions dont certaines sont peut-être postérieures à la primo-infection (voir plus loin).

3° *N'y a-t-il pas de réinfections non calcifiées ?* — Il y en a certainement un très grand nombre. Outre les caséuses, que nous englobons dans notre étude, il y a le gros problème des lésions scléreuses. On trouve fréquemment à la surface du poumon de tout petits nodules scléreux ou hyalins, dont certains siègent dans les amas lymphoïdes sous-pleuraux. LETULLE en donne dans son traité une excellente description. — A quoi sont-ils dus ? Il n'y a que trois origines possibles : hyalinisation par action directe de la silice, amenée là par le courant lymphatique superficiel et restée sur place par suite de quelque trouble de l'élimination ; fibrose par stase lymphatique — ces deux causes s'intriquant vraisemblablement souvent — ; enfin tuberculose. Nous avons vu pour l'extrême sommet quels sont les éléments du diagnostic — qui, prononcé dans ces cas, n'est jamais que vraisemblable. Or, dans ce chapitre nouveau des réinfections non apicales, nous n'avons voulu faire état que de tuberculoses absolument certaines. Aussi avons-nous laissé de côté les autres, avec la certitude de rester ainsi très en deçà de la réalité.

De même, les scléroses *interstitielles* du poumon ne figurent pas dans les lésions décrites. On sait le rôle important que certains auteurs leur font jouer. M. SERGENT et son école ont longuement insisté sur la localisation périlobulaire de l'infection tuberculeuse ; MM. BEZANÇON et BRAUN, sur la notion de cheminement tuberculeux le long des axes broncho-vasculaires et de la trame du poumon en général. Les lésions qui résultent de ces processus essentiellement torpides ne sont qu'exceptionnellement caséuses : il s'agit avant tout de fibroses. A l'appui de leur existence, on a d'ailleurs davantage invoqué de documents radiologiques que de faits d'autopsie. Aussi conçoit-on tout l'intérêt qu'il y aurait à mieux connaître le tableau anatomique de ces scléroses interstitielles — auxquelles s'intéressait déjà LETULLE — et surtout à pouvoir les rattacher sûrement à la tuberculose. La

question de leur fréquence chez des sujets cliniquement non tuberculeux ne se poserait qu'ultérieurement. Il ne pourrait alors s'agir que de réinfections, la primo-infection donnant toujours une lésion en foyer, et jamais de « sclérose d'emblée », comme le démontrent formellement des milliers d'autopsies, ainsi que l'immense masse de faits expérimentaux. Mais dans ce travail, il ne pouvait être question de faire état de réinfections encore incertaines. Prenons ce qui est sûrement tuberculeux, et voyons ce qui en revient à la réinfection.

II. — LES OBSERVATIONS

Voici la totalité de nos observations de réinfections non apicales. Dans un but de brièveté, nous ne donnons des protocoles d'autopsie que ce qui a trait à l'appareil respiratoire et à la tuberculose. Les examens histologiques n'indiquent que l'essentiel.

OBS. 38. — Cou... Edmond, 58 ans, salle Reclus, 30 août 1938.

Chancres d'inoculation lobaire inférieur droit calcifié (pois). Calcifications dans plusieurs ganglions interbronchiques. Deux minuscules nodules à centre calcifié dans le lobe supérieur gauche (face scissurale, tiers supérieur ; et tiers inférieur, ligne médiane). Rien dans les ganglions gauches. Ce sont des *réinfections*.

Pneumonie ardoisée des deux sommets.

OBS. 42. — Rev... Adrien, 66 ans, salle Lefort, 29 septembre 1937. Infarctus mésentérique.

Dans le lobe inférieur droit, un minuscule point calcifié. Dans le lobe inférieur gauche, un nodule calcifié du même volume. Calcifications dans deux ganglions de la bifurcation ; rien dans les ganglions broncho-médiastinaux des deux lobes : les deux lésions pulmonaires peuvent donc s'interpréter comme *chancres*.

Minuscule point calcifié du lobe supérieur droit. Deux points identiques dans le lobe supérieur gauche. Rien dans les ganglions efférents. Ce sont des *réinfections*.

Bride vélamenteuse du sommet droit.

OBS. 47 et OBS. 48 (voir pages 63 et 65).

OBS. 50. — Gro... Auguste 67 ans, salle Boyer, 22 octobre 1937. Cancer du poumon gauche.

Le poumon gauche, totalement envahi par le néoplasme, échappé

à la recherche des séquelles tuberculeuses. Deux nodules néoplasiques dans le lobe inférieur droit.

Dans le lobe supérieur droit, deux nodules calcifiés (l'un au 1/3 supérieur, face antérieure, lentille ; l'autre au 1/3 supérieur, face postérieure, tête d'épingle). Dans le lobe moyen, un point très dur, rétracté, hyalin. Dans le 1/3 supérieur, un très petit nodule à centre blanchâtre. Rien dans les ganglions broncho-pulmonaires. Les ganglions médiastinaux sont ou sains ou envahis par le néoplasme ; nulle part, trace de calcification. Les quatre lésions sus-décrites sont donc des *réinfections*, dont l'une surprise au stade caséux.

Pneumonie ardoisée du sommet droit.

Examen histologique : le nodule récent : pneumonie tuberculeuse typique sous-pleurale au stade de caséification. A la périphérie, tissu de granulation tuberculeux avec nombreux tubercules épithélioïdes et giganto-cellulaires, s'étendant jusque dans la plèvre. Ebauche de capsule collagène s'édifiant aux dépens de ces tubercules. Pas de réaction périfocale. Au Ziehl, nombreux bacilles (v. fig. 8).

Le nodule du lobe moyen : hyalinisation se disposant en trois tourbillons distincts, séparés par d'énormes amas de charbon. Une cloison interlobulaire en part. C'est peut-être un nodule lymphoïde, bien qu'il ne persiste pas trace de tissu lymphatique.

OBS. 51. — Bes... Gaston, 61 ans, salle Dieulafoy, 22 octobre 1937. Cirrhose de Laennec.

Chancre d'inoculation calcifié du lobe inférieur gauche. Grosse calcification dans un ganglion homologue.

Dans le lobe supérieur droit, 3 nodules calcifiés, dont le plus gros a la taille d'un pois (2 dans le 1/3 inférieur, antérieur et externe, l'autre plus postérieur en plein parenchyme). *Ce sont des réinfections*, car il n'y a rien dans les ganglions lobaires droits et médiastinaux.

Grosses cicatrices fibreuses bi-apicales.

Examen histologique : l'une des réinfections : petit centre nécrotique, sans trace de structure élastique. Tout autour, énorme capsule totalement hyalinisée, en partie imprégnée de cristaux gras. Très nombreux amas de charbon. Ce nodule est situé sur le trajet d'une cloison interlobulaire très épaissie par d'énormes trousseaux fibreux. A la jonction du nodule et de la cloison, amas hyalin.

Le ganglion de la primo-infection : parcelles ossifiées.

OBS. 52. — Ber... Marie, 55 ans, salle Boyer, 26 octobre 1937.

Chancre d'inoculation du lobe supérieur droit (point ossifié du versant postérieur du 1/3 supérieur) : calcification dans un ganglion lobaire supérieur droit.

Petit nodule en cocarde du lobe moyen droit : deux nodules

cicatriciels du lobe inférieur gauche, à centre calcifié (1/3 supérieur et externe ; 1/3 inférieur, antérieur et externe ; volume d'un grain de mil). Ganglions lobaires satellites et médiastinaux non pris. Ce sont des *réinfections*.

Grosses cicatrices des deux sommets.

Examen histologique, l'un des nodules inférieurs gauches : Dans un gros amas de tissu hyalin très fortement infiltré de charbon, s'observe un petit foyer hyalin de texture distincte, disposée concentriquement autour d'un petit résidu nécrotique. Sclérose jeune du parenchyme environnant. (Voir fig. 11).

Le nodule en cocarde : grosse capsule sous-pleurale hyaline entourant un vague résidu nécrotique très riche en charbon. Importante prolifération conjonctivo-élastique anarchique tout autour.

OBS. 54. — Pont... Jeanne, 48 ans, salle Richet, 3 novembre 1937.

La part pulmonaire du *complexe primaire*, vraisemblablement de siège lobaire supérieur gauche, n'est pas retrouvée. La part ganglionnaire consiste en un petit point de chaux siégeant dans un ganglion lobaire supérieur gauche.

Minuscule nodule cicatriciel calcifié du lobe supérieur droit, dans l'épaisseur du parenchyme ; bel élément en cocarde, très dur, sur sa face externe ; les ganglions droits, lobaires et médiastinaux, sont tous normaux. Ce sont deux *réinfections*.

Dans la partie haute du lobe, nodule récent, gros comme une noisette, caséeux. Dans le lobe supérieur gauche, quelque 5 à 6 nodules récents, gros comme des pois. Il y a des caséifications dans les ganglions broncho-pulmonaires et prétrachéo-bronchiques gauches.

Ce sont des *réinfections récentes*.

Examen histologique. — L'élément en cocarde : nodule ossifié.

L'élément tuberculeux : pneumonie tuberculeuse typique très récente, avec réaction giganto-cellulaire ébauchée en plusieurs points.

Un ganglion caséux : caséification étendue dans un ganglion présentant d'anciens foyers hyalins. Pas de tubercules.

Ce cas est assez curieux en ce qu'il montre, outre des réinfections anciennes, des réinfections récentes, peu étendues en elles-mêmes, ayant fortement atteint les ganglions broncho-pulmonaires gauches, fait exceptionnel. A rapprocher du syndrome de Ghon (voir p. 189).

OBS. 57. — Dur... Marie, 87 ans, salle Brouardel, 15 novembre 1937.

Dans le lobe inférieur gauche, 4 nodules (gros pois, grain de mil, lentilles) extrêmement durs. Foyers homologues dans les ganglions lobaires inférieurs, dans les ganglions de la bifurcation

(dont l'un est totalement transformé en carrière de chaux) et dans les prétrachéo-bronchiques gauches. Il s'agit de *chancres multiples*.

Le lobe inférieur droit est impossible à explorer, en raison d'une broncho-pneumonie très dense. Dans deux ganglions lobaires inférieurs droits, nodule calcifié. Ce lobe devait donc également être le siège d'un chancre.

Les ganglions lobaires supérieurs droits et prétrachéo-bronchiques sont scléreux, mais non calcifiés. Mais dans le lobe supérieur droit, s'observent, outre une très belle cicatrice apicale à gros centre calcifié, 2 minuscules petits nodules, à centre calcaire, vers le milieu de la face antérieure du lobe. Ce sont des *réinfections*.

Examen histologique. — *Deux des chancres d'inoculation du lobe inférieur gauche* : Ce sont des nodules typiquement ossifiés. Des lames osseuses, disposées surtout à la périphérie du nodule, viennent enserrer la masse de chaux centrale. Par place, apparition d'un tissu médullaire, avec capillaires, lymphocytes, tissu graisseux, et gros amas de charbon. Pas de sclérose à la périphérie (voir fig. 3).

Une autre lésion du lobe inférieur : Très épaisse capsule hyaline. Petit centre nécrotique. Pas trace d'ossification. Cette lésion, en raison de son caractère histologique très différent des précédentes, est manifestement une *réinfection*.

Ce cas montre macroscopiquement une multitude de chancres d'inoculation, mais montre aussi que l'examen histologique détaillé de plusieurs d'entre eux permet d'en rendre certains à la *réinfection*.

OBS. 59 (Voir p. 66).

OBS. 60. — de C..., 59 ans, salle Viel, 24 novembre 1937.

Dans le lobe supérieur droit, 3 nodules calcifiés haut situés (1 et 2 travers de doigt du sommet). Dans le lobe inférieur droit, un nodule sous-pleural, vers le milieu de la face antérieure, calcifié. Dans le lobe supérieur gauche, un nodule gros comme une cerise dans le tiers externe, à deux travers de doigt du sommet ; un autre bien plus petit en dedans et en bas. Il n'y a pas trace de calcification dans les ganglions broncho-pulmonaires et médiastinaux des deux côtés. Il s'agit donc de 6 *réinfections*, le chancre devant se trouver ailleurs.

Pas de cicatrices apicales.

Examen histologique. — *Le plus gros des nodules supérieurs droits* : Coque hyaline entourant une masse nécrotique en partie fragmentée, où quelques résidus élastiques sont reconnaissables. La coque hyaline est enchâssée dans une cloison interlobulaire extrêmement épaissie sur une longue étendue. On ne peut savoir si le nodule était primitivement de siège interlobulaire ou alvéolaire (résidus élastiques !) (v. fig. 10).

OBS. 61. — Ren... Georges, 65 ans, salle Lancereaux, 27 novembre 1937.

Cancer gastrique.

Il y a de très nombreux *complexes primaires* possibles.

Dans le lobe supérieur droit : deux épaississements lenticulaires de la face antérieure. Calcification parcellaire dans un ganglion lobaire supérieur droit.

Dans le lobe inférieur gauche, 4 nodules calcifiés, dont le plus gros du volume d'un pois : deux ganglions lobaires inférieurs sont calcifiés en totalité.

Dans les ganglions médiastinaux, on remarque la présence de calcifications dans presque tous les ganglions. Mais ceux du groupe de la bifurcation sont en plus partiellement caséifiés et soudés en un gros bloc. Ceux du groupe prétrachéo-bronchique supérieur gauche sont en plus cancéreux (bien que le poumon ne le soit pas macroscopiquement).

Cicatrice apicale gauche à centre calcifié.

Ce cas est curieux en ce qu'il montre 6 chancres d'inoculation possible, dont une partie ont cependant toutes chances d'être des réinfections. A noter l'existence de lésions pulmonaires (syndrome de Ghon) ainsi que la co-existence d'un cancer. Les réinfections récentes sont d'observation fréquente en cas de cancer.

OBS. 62. — Gris... Henri, 76 ans, salle Pasteur, 30 novembre 1937.

Appendicectomie.

Trois nodules pulmonaires calcifiés lobaires supérieurs droits. Une grosse calcification dans un ganglion lobaire supérieur droit. Il peut donc s'agir de trois *chancres d'inoculation*.

Deux nodules calcifiés, l'un lenticulaire, l'autre du volume d'un pois, dans le lobe supérieur gauche (le dernier en regard d'un énorme épaississement pleural en champignon). Calcification dans un ganglion lobaire supérieur gauche. Il peut encore s'agir de *chancres*. Dans le lobe moyen droit, il y a trois nodules, dont deux sont calcifiés, l'autre hyalin. Rien dans les ganglions de ce lobe, ni dans les ganglions médiastinaux droits. Ce sont des *réinfections*. Très grosse cicatrice apicale des deux sommets.

Examen histologique. — *Nodule lobaire supérieur gauche avec champignon pleural* : Coque hyaline rompue en plusieurs points. Masse de chaux centrale. Ossifications en plusieurs points, avec tissu médullaire. Le champignon pleural est entièrement hyalin, séparé du nodule par une bande de sclérose conjonctivo-élastique.

OBS. 63. — Dob..., 59 ans, salle Mosny, 3 décembre 1937.

Cancer du larynx.

Gros nodule osseux (pois) en pleine épaisseur du lobe supérieur droit. Foyers ossifiés dans deux ganglions lobaires supérieurs et dans deux ganglions prétrachéo-bronchiques droits. Il s'agit du *chancre d'inoculation*.

Dans le lobe supérieur gauche (languette antérieure), un foyer

calcifié gros comme un pois. Un peu en arrière, un autre foyer. Petit nodule calcifié dans le lobe moyen droit. Pas d'atteintes tuberculeuses dans les ganglions gauches, lobaires ou médiastinaux. Il s'agit donc de *réinfections*.

Quelques travées scléro-caséeuses récentes du lobe supérieur droit. C'est une *réinfection* récente.

Pneumonie ardoisée gauche.

Lésion abcédée non tuberculeuse de la base gauche.

Examen histologique. — *Le chancre d'inoculation* : ossification typique.

Une des réinfections lobaires supérieures gauches : Nodule à centre encore nécrotique, à pourtour hyalin semblant peu à peu se substituer à la nécrose. Remarquer l'imprégnation de la nécrose par des cristaux d'acides gras. (Voir fig. 12).

OBS. 64. — Sta... Maria, 76 ans, salle Brouardel, 4 décembre 1937.

Dans le lobe supérieur droit, à 3 cm. en dehors et en dessous du sommet, foyer ossifié gros comme un pois. Dans le ganglion lobaire homologue, grosses indurations hyalines avec tout petits points calcifiés ; même aspect dans plusieurs ganglions prétrachéo-bronchiques droits. *Le foyer pulmonaire est le chancre*. Dans le même lobe (tiers inférieur, externe et antérieur) : foyer de la taille d'un pois, caséo-calcaire. C'est une *réinfection assez récente*.

Dans le lobe inférieur gauche, foyer identique. Rien dans les ganglions gauches. C'est une *autre réinfection, assez récente aussi*. Rien aux sommets.

OBS. 65. — Fed... Isabelle, 59 ans, salle Brouardel, 7 décembre 1937.

Insuffisance cardiaque.

Le chancre d'inoculation n'est pas retrouvé dans les poumons : les ganglions broncho-pulmonaires et médiastinaux ne montrent pas trace d'induration, encore moins de calcification.

Il y a 9 *réinfections* : 3 dans le lobe supérieur droit, 2 dans le lobe inférieur droit, 2 dans le lobe supérieur gauche, 2 dans le lobe inférieur gauche : tous minuscules (grosse tête d'épingle à petite lentille), blanc-jaunâtres, grenus, énucléant leurs centres au palper. A remarquer que 5 de ces petits nodules sont en plein parenchyme, 4 seulement sous-pleuraux.

Cicatrice apicale droite avec petit noyau calcifié.

Examen histologique. — *Une réinfection lobaire supérieure droite* : ossifiée.

Une autre lobaire inférieure droite : ossifiée.

Une plus volumineuse du lobe supérieur gauche : coque hyaline. Centre nécrotique. Cristaux d'acides gras. Siège non interstitiel.

OBS. 67. — Pel... Alphonse, 66 ans, salle Lefort, 9 décembre 1937.
Gastrectomie pour ulcère.

Dans le lobe supérieur droit, petite cavité (amande), à 1 cm. en dessous de l'apex, fortement indurée. Tout autour, quelques nodules caséux fermes (pois). *Dans la cavité même, faiblement rattaché à l'une de ses parois, fragment calcifié long de 1 cm. environ jaunâtre, impossible à entamer au couteau.* Dans un ganglion prétrachéo-bronchique supérieur droit, foyer osseux gros comme un pois. La calcification pulmonaire siégeant dans la caverne est donc le *chancre*, en voie d'expulsion.

Dans le lobe moyen droit, petit nodule calcifié (grain de mil), qui est peut-être une *réinfection*.

Dans le lobe supérieur gauche, gros nodule (haricot) entièrement calcifié. Parenchyme environnant scléreux et anthracosique.

Sclérose des ganglions lobaires supérieurs gauches, mais pas de calcification. Le foyer pulmonaire est une *réinfection*.

Ce cas est intéressant en ce qu'il surprend sur le vif l'expulsion d'un chancre d'inoculation lors de la formation d'une caverne. C'est vraisemblablement un cas de réinfection latente qui aurait évolué vers la phthisie (voir page 251). Aucun signe clinique du vivant du malade.

OBS. 68. — Flo..., 57 ans, salle Lorrain, 9 décembre 1937.

Embolie après gastro-entérostomie.

Le *chancre* d'inoculation siège dans le lobe inférieur gauche (1/3 externe, inférieur, antérieur) ; haricot. Petits foyers calcifiés dans deux ganglions lobaires inférieurs gauches.

Il y a trois *réinfections relativement récentes* : l'une en plein parenchyme lobaire supérieur droit (pois), l'autre à l'apex du lobe inférieur droit (lentille), la dernière dans le lobe supérieur gauche (tiers inférieur et postérieur, petit haricot). Toutes sont crétacées. Rien dans les ganglions lobaires satellites, ni dans les ganglions du médiastin.

Pas de cicatrices apicales.

OBS. 70. — (Voir p. 65).

OBS. 71. — Aug..., 68 ans, salle Brouardel, 16 décembre 1937.

Insuffisance cardiaque.

Deux nodules ossifiés du lobe moyen droit ; petits foyers calcifiés dans les ganglions lobaires homologues ; grosse calcification dans un ganglion prétrachéo-bronchique droit. Les nodules pulmonaires sont des *chancres*.

Nodule calcifié lenticulaire de la face externe du lobe inférieur droit. Nodule calcifié du lobe supérieur gauche (1/4 inférieur et interne) : pas de calcification dans les ganglions lobaires et médiastinaux homologues. Ce sont des *réinfections anciennes*.

Dans le lobe supérieur gauche, quelques nodules caséeux récents réunis par des travées fibreuses. Dans les ganglions supérieurs, petits tubercules récents. *Réinfection récente.*

Pneumonie ardoisée du sommet gauche.

OBS. 74. — Pas... Louise, 73 ans, salle Lorrain, 8 janvier 1938.
Artérite des membres inférieurs

Dans le lobe supérieur droit, minuscule noyau calcifié de la moitié inférieure. Gros foyers calcifiés dans les ganglions lobaires homologues. Calcification de 1 ou 2 ganglions de la bifurcation ; et calcification totale d'un ganglion prétrachéo-bronchique droit. Le petit élément pulmonaire est le *chancre*. Dans le lobe supérieur droit, quelques nodules caséeux, entourant une plage infiltrée grosse comme une pièce de un franc, caséuse aussi. C'est absolument l'aspect que l'on donnerait à l'infiltrat précoce. Pas de tubercules récents dans les ganglions satellites. 3 à 4 nodules récents juxtaposés dans le lobe supérieur gauche. Ce sont des *réinfections récentes*.

Cicatrices calcifiées des deux sommets.

Ce cas montre donc une réinfection récente importante (mais sans signes cliniques encore), chez une réinfectée ancienne du sommet.

OBS. 75. — Sou... René, 50 ans, salle Verneuil, 14 janvier 1938.

Dans le lobe supérieur gauche, nodule ossifié gros comme un pois. Calcification totale d'un ganglion lobaire supérieur gauche. C'est le *complexe primaire*.

A deux travers de doigt au-dessous du sommet droit, deux nodules lenticulaires calcifiés ; un peu plus bas, un troisième. Rien dans les ganglions satellites lobaires et médiastinaux. Dans le lobe inférieur gauche, un nodule lenticulaire calcifié. Rien dans les ganglions gauches. Ce sont donc 4 *réinfections*.

Pneumonie ardoisée du sommet gauche.

Examen histologique. — La plus grosse réinfection lobaire supérieure droite : Nodule ossifié, avec élément de moelle osseuse. (Voir fig. 4).

OBS. 76. — (Voir p. 58).

OBS. 83. — Hug... Guillaume, 67 ans, salle Dieulafoy, 3 fév. 1938.
Cirrhose de Laennec.

Le complexe primaire n'est pas retrouvé dans les poumons. Aucun des ganglions ne montre trace d'atteintes tuberculeuses anciennes. Dans le lobe inférieur droit (1/3 inférieur), nodule calcifié gros comme une tête d'épingle. Dans le lobe supérieur gauche (1/3 antérieur, externe, inférieur), nodule calcifié gros comme un pois. Ce sont 2 *réinfections anciennes*.

Dans le lobe supérieur droit, vers le bas, nodule lenticulaire crétacé. Un même nodule dans le lobe inférieur gauche. Ce sont des *réinfections plus récentes*.

Dans le lobe supérieur droit, petite tuberculose récente : plusieurs nodules caséeux conglomérés, piqués dans un tissu de sclérose dense, le tout ayant le volume d'une grosse amande.

Cicatrices hyalines des deux sommets.

Ce cas est intéressant, en ce qu'il montre des réinfections de 3 âges, chaque fois indépendantes les unes des autres, au moins quant à leur siège.

OBS. 84. — Loi... Alfred, 75 ans, salle Dieulafoy, 12 février 1938.

Dans le lobe supérieur droit (1/3 externe et antérieur), nodule ossifié, du volume d'une bonne tête d'épingle, deux minuscules points noirs, avec un grain de chaux, en plein parenchyme. Calcification dans deux ganglions lobaires supérieurs droits. Il peut s'agir de 3 *chancres*.

Dans le lobe supérieur gauche, nodule lenticulaire fibro-calcaire à deux travers de doigt sous le sommet. Rien dans les ganglions supérieurs gauches et médiastinaux. C'est une *réinfection*.

Pas de cicatrices apicales.

OBS. 87. — Gre... Arsène, 56 ans, salle Percepiéd, 18 fév. 1938.

Cystostomie pour hypertrophie de la prostate.

Dans le lobe moyen droit, gros nodule calcifié (pois). Calcification dans un ganglion de la bifurcation et dans trois ganglions prétrachéo-bronchiques droits. Il s'agit du *complexe*.

Dans le lobe supérieur gauche, un très gros nodule calcifié (1/3 moyen, postérieur, externe). Rien dans les ganglions gauches, lobaires et médiastinaux. C'est une *réinfection*.

Pas de cicatrices apicales.

OBS. 88. — Duc... Jean, 84 ans, salle Percepiéd, 2 mars 1938.

Le complexe n'est pas retrouvé ; pas de calcification ni même d'induration dans les ganglions lobaires ou médiastinaux des deux côtés. Dans le lobe inférieur gauche, gros nodule (petite cerise) à centre calcifié, près de l'extrême base. Un autre nodule (petit haricot) est retrouvé sur le bord interne. Il n'y a pas trace d'atteinte des ganglions lobaires homologues. Ce sont des *réinfections*.

Pas de cicatrices apicales.

OBS. 90. — (Voir p. 62).

OBS. 93. — Cor... Charles, 81 ans, salle Lanceraux, 17 mars 1938.

Cas très curieux. On trouve, disséminés dans les 5 lobes, 27 nodules très anciens. Leur volume va de celui d'une lentille à celui d'une petite cerise. Ce sont des nodules noirs, extrêmement durs, à centre pierreux, à capsule épaisse, siégeant dans un parenchyme parfaitement souple. Il y en a 12 à droite : 4 dans le lobe supérieurs, 4 dans le moyen, 4 dans l'inférieur ; 13 à gauche : 9 dans le lobe supérieur et 4 dans l'inférieur ; enfin, un à chaque sommet. Dans le lobe supérieur gauche, il y a en plus de petites plages sous-pleurales, parsemées d'une véritable mitraille de minuscules grains durs. Les ganglions de tous les lobes, ainsi que les ganglions médiastinaux, sont calcifiés ou ossifiés presque en totalité.

Examen histologique. — Deux nodules pris au hasard : Ce sont des nodules tuberculeux ossifiés typiques (voir figure 2).

Il est donc possible qu'il s'agisse d'une primo-infection à chancres multiples (27 ! comparer avec un cas de GHON et KUDLICH, où il y en eut 17). Mais il est plus probable que certains de ces nodules sont des réinfections. Sans examen histologique de tous, on ne peut se prononcer.

OBS. 94. — (Voir p. 201).

OBS. 95. — Riz... Alexandra, 78 ans, salle Brouardel, 2 avril 1938.

Foyer uniquement fibreux (petit pois) du lobe inférieur droit. Calcification lenticulaire dans un ganglion lobaire inférieur droit. C'est le complexe.

Dans le tiers inférieur et antérieur du lobe supérieur gauche, nodule calcifié (grain de mil). Rien dans les ganglions lobaires supérieurs gauches ni dans les ganglions médiastinaux. C'est une *réinfection*.

Très grosses cicatrices hyalines, peut-être calcifiées, des deux sommets.

III. — ETUDE D'ENSEMBLE DES REINFECTIONS NON-APICALES

Mieux que toute description générale, la lecture des observations résumées ci-dessus fait comprendre ce que sont les réinfections non apicales. Aussi réduirons-nous leur étude d'ensemble à quelques courtes indications.

1° LEUR FRÉQUENCE. — Sur nos 100 cas, les 56 derniers seulement ont été étudiés avec la minutie nécessaire à la

mise en évidence des réinfections non apicales. Car leur étude n'a pas été entreprise de propos délibéré : ce n'est que peu à peu que la fréquence vraiment singulière des cas avec « chancres multiples », et la nécessité de leur interprétation exacte, s'est imposée à notre attention. — Sur les 56 cas, 2 ne présentent pas trace de tuberculose, de primo-infection comme de réinfection. *Sur les 54 restants, il y en a 32 avec réinfections non apicales, soit 59 %.* Dans le travail de PUHL, il y en a (en laissant de côté les tuberculoses évolutives), 43 sur 74, soit 59 %; exactement comme ici. SCHUERMANN, dans son grand travail, a 167 foyers post-primaires apparemment latents, observés sur un total de sujets non phtisiques difficile à savoir : nous avons fait le décompte de 131 tuberculoses évolutives qui, retranchées du chiffre total de 828 primo-infectés, laissent 697 sujets primo-infectés, mais non phtisiques. 167 réinfectés sur 697 primo-infectés, cela fait 23,9 %. Là-dessus, il y a 1/7 de foyers strictement apicaux. Le taux final de 20 % de réinfection non apicales, s'il est exact, est bien faible. Sans doute s'explique-t-il par des considérations d'âge : tous les âges étaient représentés dans le travail de SCHUERMANN. Et la méthode employée n'était peut-être pas la même. On ne peut d'ailleurs étudier avec la même minutie 700 cas et 60 cas. — *Chez les sujets âgés du milieu de l'Assistance Publique de Paris, le taux de réinfections latentes non apicales est voisin de 60 %.*

2° LEUR NOMBRE. — Nous avons observé un seul foyer dans 25 % des cas, 2 dans 31 %, 3 dans 21 %, et, dans les 23 % restants, 4 ou davantage. En laissant de côté le cas 93 où il y eut 27 nodules de primo-infection ou de réinfection (départ impossible à faire sûrement), le maximum observé est de 9 minuscules nodules, chez le cas 65. — Chez SCHUERMANN, il y a un foyer dans 40,8 % des cas, 2 à 4 dans 26,4 %, 5 à 10 dans 23,2 % ; dans un cas, il y a 55 foyers, dans un autre, 22. — PUHL a un foyer dans 30 % des cas, de 2 à 5 dans les autres (au total 79 foyers pour 43 malades). — Ainsi, les réinfections non apicales ne sont pas très nombreuses : de 1 à 3 nodules dans les 3/4 des cas. Nous verrons tout à la fin ce qu'il y a lieu d'en penser.

3° LEUR SIÈGE. — Nos foyers se répartissent ainsi : 38 % dans le lobe supérieur droit, 13 % dans le lobe moyen droit,

11 % dans le lobe inférieur droit ; 26 % dans le lobe supérieur gauche, et 12 % dans le lobe inférieur gauche. Il y a donc 62 % de foyers droits, contre 38 % de foyers gauches. — En comptant avec le lobe supérieur droit le lobe moyen, ce qui est tout à fait légitime, il y a 77 % de foyers lobaires supérieurs, contre 23 % de foyers lobaires inférieurs. — PUHL arrive à des chiffres bien plus élevés encore en faveur des lobes supérieurs : 77 foyers lobaires supérieurs sur un total de 79. — Quant à SCHUERMANN, il trouve 79 % du total de ses foyers à trois travers de doigt ou moins du sommet. Sans arriver à des chiffres aussi extrêmes, qui s'expliquent en partie par la facilité bien plus grande de la mise en évidence des foyers haut placés, il est certain que la grande majorité des foyers de réinfection non apicaux sont très haut situés.

Par rapport à la *plèvre*, les foyers sont le plus souvent sous-pleuraux, exactement comme le chancre. Mais il n'est pas exceptionnel qu'ils siègent en plein parenchyme. Dans le cas 65, avec 9 foyers, ils y étaient en majorité. On conçoit que cela aggrave beaucoup la difficulté de leur mise en évidence.

4° LEUR VOLUME. — Il est très faible. Il nous est arrivé de trouver des foyers gros comme de petites cerises (par exemple obs. 88) : c'est tout à fait exceptionnel. Le volume du haricot a été vu plusieurs fois : c'est rare. Le pois est fréquent. *Mais la règle, c'est le foyer gros comme une lentille. Souvent même, le foyer est gros comme une grosse tête d'épingle.* Inutile de souligner combien facilement ces dernières lésions passent inaperçues, malgré toute la patience mise à leur recherche. C'est dire qu'elles sont peut-être les plus fréquentes. — SCHUERMANN indique que sur 273 foyers, 37 % avaient de 2 à 3 mm. de diamètre, 45 % de 4 à 5 mm., les autres étaient plus grands. — La majeure partie des nôtres étaient certainement plus petits.

5° ASPECT HISTOLOGIQUE. — Ne disons qu'un mot des foyers *récents*. Ils présentent l'aspect typique d'une pneumonie tuberculeuse au stade caséification. Au volume près, c'est le même aspect que dans toute tuberculose pulmonaire commençante. La figure 8 du cas 50 en donne une bonne idée.

La structure des foyers *anciens* est assez simple, d'ailleurs tout à fait comparable à celle des foyers de primo-infection.

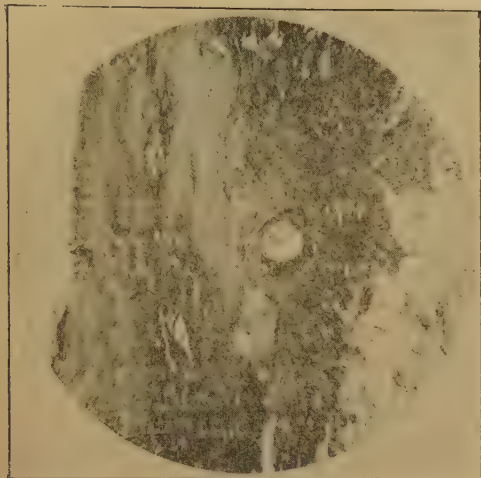


FIG. 1. — Obs. 10. — Niqu... Minuscule nodule osseux entourant une cavité médullaire, et siégeant au contact d'une plèvre apicale énorme et hyalinisée. Sclérose conjonctivo-élastique anarchique tout autour. Macrosc.: pneumonie ardoisée.

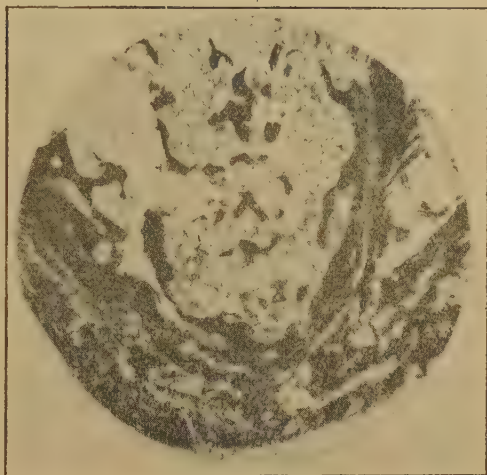


FIG. 2. — Obs. 93. — Cor... 27 nodules pierreux dans le poumon. Tous les ganglions satellites sont pris. Ossification typique entre les petits copeaux, tissu aréolaire avec amas lymphoïdes. L'ossification siège aussi bien au milieu du nodule qu'au niveau de la couche interne de la capsule hyaline.

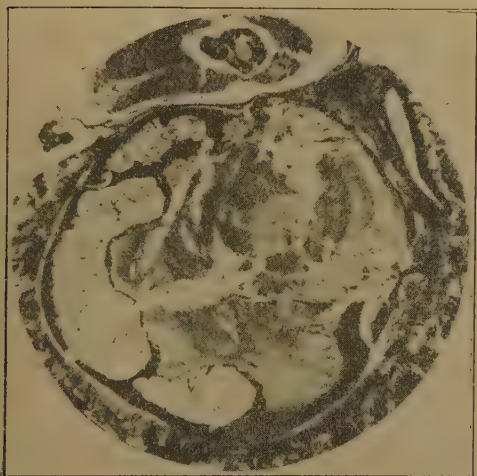


FIG. 3. — Obs. 57. — Dur... Chancre d'inoculation ossifié. Disposition typique à la périphérie, en lames incurvées enserrant de la moelle. Le reste du nodule est calcifié.

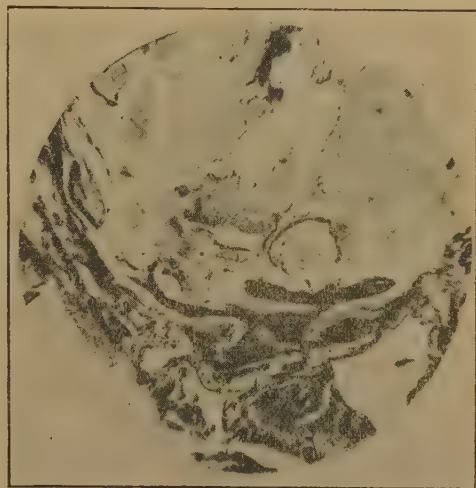


FIG. 4. — Obs. 75. — Son... Réinfection volumineuse du lobe sup. dr. (pois). Ossification typique, absolument comparable à celle que l'on voit dans la primo-infection (v. fig. 3).

On doit y distinguer : une coque faite de tissu hyalin, un centre nécrotique, et quelquefois un pourtour scléreux.

La coque est l'élément le plus important. Son épaisseur est variable : il en est de minces ; mais plus souvent, la coque est énorme, ne laissant qu'un petit centre nécrotique. Elle est tressée d'épaisses fibres hyalines, laissant entre elles de petits interstices. Son imprégnation en charbon est variable, quelquefois assez importante. Il arrive que des cristaux d'acides gras se déposent dans cette coque.

Le centre présente un aspect variable. Tantôt, c'est une masse nécrotique simple, plus ou moins chargée en chaux (reconnaissable à sa forte coloration bleue à l'hématoxyline). Il est rare que des fibres élastiques y soient encore reconnaissables. D'autres fois, la masse est fragmentée, résorbée par place, remplacée par du tissu hyalin : il n'est pas rare d'assister ainsi à la transformation hyaline progressive du centre du nodule (voir obs. 63, fig. 12), ce qui donne à penser que bien des nodules pulmonaires totalement hyalins (sauf exception, nous les avons laissés de côté dans le décompte des réinfections) sont d'origine tuberculeuse, chose d'ailleurs admise par la grande majorité des auteurs. Le phénomène le plus singulier que puisse présenter le centre des nodules est l'*ossification*. Ce n'est pas dans le centre même, mais au point de rencontre de la couche interne de la coque et du centre qu'elle prédomine. On y voit apparaître des lames osseuses très allongées, qui font quelquefois le tour de la nécrose en lui dessinant comme une bague de tissu osseux, mais qui, plus souvent, se disposent en lames discontinues, peuplées ici et là d'ostéoblastes. Souvent en partent de petits prolongements qui, s'incurvant vers le centre, circonscrivent de vagues cavités : là, un véritable tissu de moelle osseuse est apparu. On trouve en effet dans ces cavités un tissu aréolaire, des capillaires, de grosses cellules graisseuses, des lymphocytes, du charbon intra- et extra-cellulaire, tout cela dispersé au hasard. L'observation de ces moelles est d'ailleurs beaucoup plus rare que celle du tissu osseux. *Comment se fait l'ossification ?* Il est certain que le mécanisme décrit par WURM (voir p. 20) : rupture de la capsule, irruption d'un tissu de granulation amenant avec lui des néovaisseaux et, par là, les conditions nécessaires à la transformation d'une nécrose en tissu organisé, s'observe quelquefois. Mais d'au-

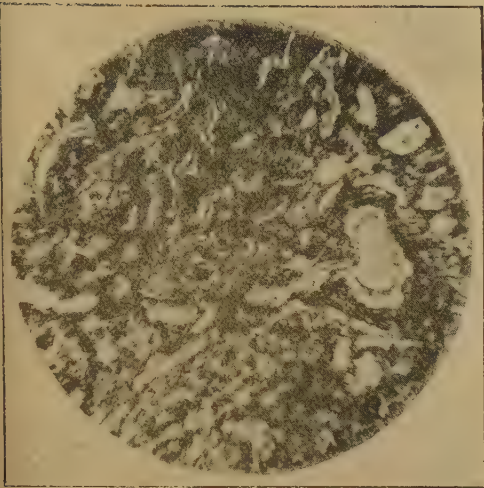


FIG. 5. — Le N... Pneumonie fibreuse typique. On devine l'énorme épaissement des parois alvéolaires, leur cours flexueux, leur comblement par du tissu collagène peu dense. Bronchiole non oblitérée. Macroscopiquement: Pneumonie ardoisée.

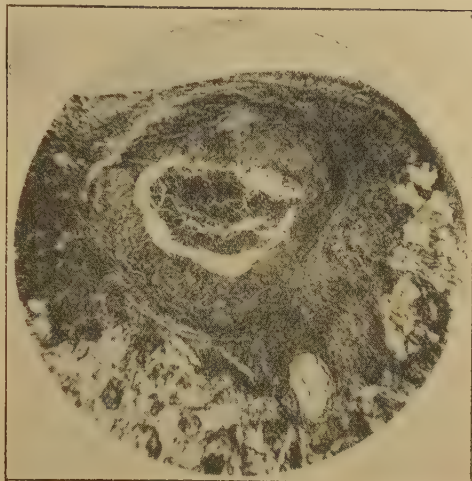


FIG. 6. — Obs. 52. — Ber... Réinfection à grosse coque hyaline, à centre calcifié. Sclérose conjonctivo-élastique autour. Lésion toute sous-pleurale. Macroscopiquement : aspect typique « en coque ».

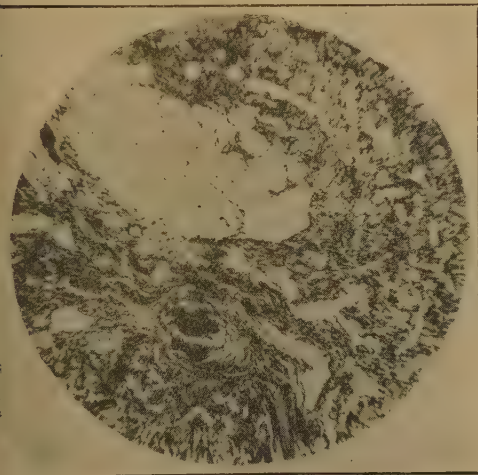


FIG. 7. — Obs. 29. — Bur... Réinfection apicale. Tout petit nodule calcifié (point noir). Sclérose énorme, exubérante tout autour; tantôt du type de la pneumonie fibreuse, tantôt du type anarchique. Les alvéoles non fibrosés étaient remplis d'œdème (non visible ici). Remarquer l'exiguïté de la nécrose et l'énormité de la sclérose. C'est le contraire des réinfections non apicales.

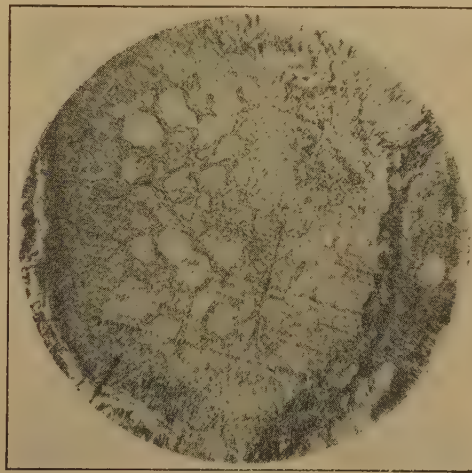


FIG. 8. — Obs. 50. — Gro... Petite réinfection récente. Aspect typique de pneumonie tuberculeuse, au stade de caséification : les parois alvéolaires restent reconnaissables. A la périphérie, tissu de granulation tuberculeux. Lésion sous-pleurale.

tres fois, la capsule est d'une parfaite continuité — et à moins de penser que des coupes en série montreraient nécessairement, en un point, ou une solution de continuité de la capsule, ou l'abouchement d'une tige vasculo-conjonctive comparable à celle assignée au chancre par HUEBSCHMANN et SIEGEN — il faut admettre que c'est la couche interne de la coque hyaline elle-même qui s'ossifie. De nombreuses images plaident en faveur de cette manière de voir. *L'ossification est-elle fréquente ?* Pour PUHL, elle serait exceptionnelle : il ne l'a vue que trois fois chez ses 43 infectés. Nous sommes d'un avis différent : l'ossification des réinfections *est assez fréquente*. Le taux exact est impossible à donner dans nos cas, les lésions ayant été dans bien des cas gardées pour l'inoculation. Il est vrai que l'ossification des réinfections est plus rare que celle du chancre : nous nous sommes longuement expliqué là-dessus au chapitre III. Faut-il que la lésion ait un certain volume pour qu'elle puisse s'ossifier ? Il ne le semble pas, car le cas 65, celui des plus petites réinfections que nous ayons observées, en montrait une indiscutable.

Le pourtour. — Il est fréquent, mais nullement constant, que la coque hyaline du nodule soit entourée de sclérose. Sclérose habituellement peu étendue — en rien comparable aux énormes proliférations observées dans les réinfections de l'extrême sommet (voir chapitre V). Il s'agit quelquefois d'alvéoles présentant typiquement l'aspect de la pneumonie fibreuse ; plus souvent, c'est de la sclérose conjonctivo-élastique anarchique, d'ailleurs peu dense, mais très fortement infiltrée de charbon. Des trousseaux hyalins partent quelquefois du nodule. Il est fréquent que les alvéoles non scléreux immédiatement avoisinants — quelquefois même ceux à distance — soient le siège d'un emphysème parfois considérable. *Quel est le siège exact du nodule de réinfection ?* Est-il alvéolaire, bronchique, interstitiel ou lymphoïde ? Question apparemment fort simple, qu'il est en réalité presque impossible de résoudre. En faveur du *siège alvéolaire*, on peut invoquer le constant aspect de pneumonie, d'alvéolite tuberculeuse montré par les réinfections surprises au début — à quoi on peut répondre, vu le faible nombre de cas, qu'il ne s'agissait que de simples hasards. *Contre le siège*

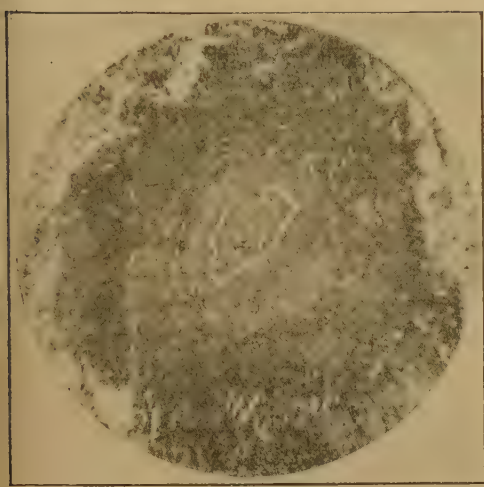


FIG. 9. — Obs. 51. — Bes... Réinfection à petit centre calcifié, à énorme coque hyaline. Sclérose collagène tout autour. La lésion siège sur le trajet d'une cloison interlobulaire très épaissie.

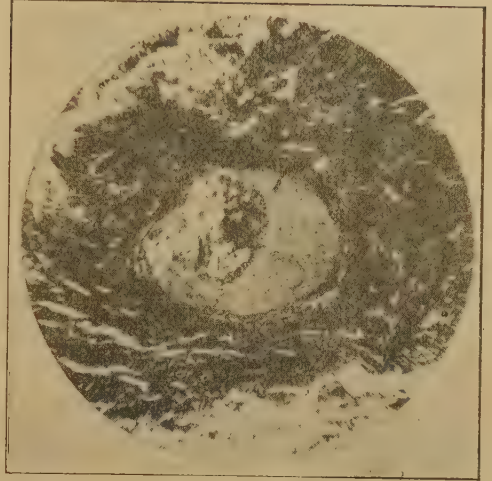


FIG. 10. — Obs. 60. — De C... Réinfection à centre nécrotique, peut-être en voie d'ossification. La lésion siège sur le trajet d'une cloison interlobulaire très épaissie.

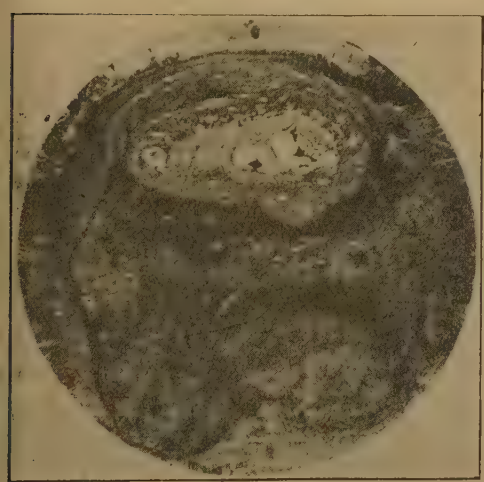


FIG. 11. — Obs. 52. — Ber... Gros amas hyalinisé sous-pleural. Dans la partie supérieure, petite réinfection à centre nécrotique, presque totalement hyalinisée.

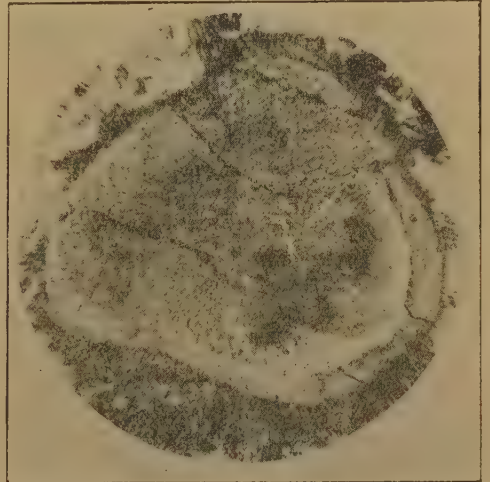


FIG. 12. — Obs. 63. — Dob... Lésion de réinfection encapsulée. Dans la moitié supérieure, substitution progressive de la nécrose par du tissu hyalin. Remarquer l'imprégnation de la nécrose par des cristaux d'acide gras.

alvéolaire, il y a l'absence fréquente de fibres élastiques dans les résidus nécrotiques — ce qui, vu le grand âge de bien des lésions, ne signifie pas grand chose. En faveur d'un *siège interlobulaire*, plaident certaines images frappantes d'enchâssement du nodule dans une cloison interlobulaire — qui est alors extrêmement épaissie et hyaline, infiltrée de charbon, à vaisseaux lymphatiques très dilatés, à grosses veines gorgées de sang et très altérées. Les cas 51 et 60 (fig. 9 et 10) en montrent d'excellents exemples. En faveur du *siège lymphoïde* — réinfections se localisant dans les amas lymphatiques sous-pleuraux — plaident certaines images comme celles du cas 50 (fig. 8) : c'est là que ANDERS et SCHMOE localisent d'ailleurs la majorité des réinfections endogènes et, pour quelques cas, ils ont certainement raison, nous entendons pour ce qui est du siège. Quant au *siège bronchique*, c'est celui qu'invoque PUHL, s'appuyant sur l'existence fréquente, tout près des nodules, de gros conduits qui les entoureraient même complètement quelquefois. SCHUERMANN trouve à ses foyers, dans 13,3 % des cas, un siège bronchique probable. Il est le plus souvent impossible de se prononcer sûrement, sauf hasard heureux. Rien n'exclut d'ailleurs que tous les sièges puissent s'observer : c'est même la vraisemblance. Nous croyons cependant que c'est le siège alvéolaire qui doit être le plus fréquent, suivi du siège interlobulaire.

6) QUELQUES POINTS PARTICULIERS. — *Réinfections non apicales sans réinfections apicales*. — De pareils cas sont rares, mais s'observent indiscutablement. Nous en avons vu 6 fois : cas 60, 64, 84, 87, 88, 94. Deux fois, il s'agissait même de réinfections assez récentes, une fois, dans le cas 94, de réinfection lymphoganglionnaire (syndrome de Ghon) ; une autre fois, dans le cas 64, de réinfection pulmonaire. On ne peut donc accepter la théorie de LOESCHKE, selon laquelle il n'y a jamais de foyers non apicaux sans foyers apicaux préexistants. C'est une éventualité rare, mais qui s'observe.

Les chancres multiples. — Ils ont été observés dans plusieurs cas. Trois fois — nous parlons simplement des observations résumées ci-dessus — il y eut des chancres siégeant dans des lobes différents, avec chaque fois prise des ganglions efférents (cas 57, 61, 62). Il s'agit donc là de *complexes primaires* multiples, auxquels on ne peut rien objecter. Mais quelquefois, il y avait plusieurs « chancres » dans *un même lobe*. Ainsi le cas 57, avec

4 chancres du lobe inférieur gauche ; le cas 61 déjà cité, avec 4 dans le lobe inférieur gauche et 2 dans le lobe supérieur droit ; le cas 62, avec 3 dans le lobe supérieur droit et 2 dans le lobe inférieur gauche ; enfin le cas 84, avec 3 dans le lobe supérieur droit. A priori, il peut certes s'agir là de chancres multiples authentiques. Mais seul l'examen histologique comparé permet de l'affirmer sûrement. Nous ne l'avons fait que dans un cas (en raison des nécessités de l'inoculation) : et dans ce cas (57), les deux nodules examinés étaient nettement différents, l'un étant ossifié, l'autre simplement hyalin et bien moins évolué — donc attribuable à la réinfection. Certains cas de chancres multiples répordent donc en fait à des réinfections.

Les ganglions scléreux. — C'est par l'absence de calcification dans les ganglions satellites que nous avons caractérisé les réinfections. Or, s'il est bien vrai que les calcifications font défaut dans ces ganglions, les scléroses y sont par contre bien fréquentes. Sont-elles dues aux bacilles de réinfection pénétrant dans les ganglions ? — car ils y pénètrent bien, simplement avec retard et en petit nombre, comme le montre l'expérimentation (voir p. 220). C'est fort possible — mais il est possible aussi que les poussières, la silice en particulier, soient à la base de ces scléroses, et qu'il y ait un appoint dans les troubles de la circulation lymphatique engendrés mécaniquement par la lésion pulmonaire elle-même. Il est d'ailleurs vraisemblable que ces différents facteurs s'intriquent. L'étude minutieuse de ces scléroses ganglionnaires serait du plus haut intérêt. Par leur retentissement sur la circulation lymphatique pulmonaire, elles doivent jouer un rôle important dans le déterminisme des pneumopathies d'un certain âge, rôle totalement méconnu à l'heure actuelle. On concède certes que les ganglions broncho-médiastinaux des gens âgés sont volontiers gros et scléreux, mais on n'en aperçoit pas la conséquence, qui est que les poumons se trouvent placés par là dans des conditions de circulation lymphatique plus défavorables que celles de n'importe quel autre organe. Il est impossible que la pathologie pulmonaire ne s'en ressente pas. Nous avons déjà longuement insisté sur ce point au chapitre précédent.

Tels sont les principaux faits qui se dégagent de l'étude des réinfections non apicales. Leur fréquence, on le voit, n'est pas petite — 59 % des gens âgés à Paris. Et il est vrai-

semblable que nous sommes bien en-deçà de la réalité. Car l'heureuse et si fortuite trouvaille de lésions extrêmement petites (grosse tête d'épingle) fait entrevoir combien souvent de pareilles lésions doivent passer inaperçues — sans compter les plus petites encore, dont aucun argument ne permet d'exclure l'existence, alors que bien des arguments développés plus loin la postulent fortement. Les cas que nous avons relatés ici ne représentent selon toute vraisemblance que des cas privilégiés, les chefs de file d'une réalité encore plus vaste. De nouvelles méthodes permettront peut-être un jour de mieux l'explorer.

CHAPITRE X

L'ETUDE BACTERIOLOGIQUE DE LESIONS TUBERCULEUSES LATENTES AINSI QUE DE GANGLIONS ET DE FRAGMENTS DE TISSUS MACROSCOPIQUEMENT NON TUBERCULEUX

MÉTHODES EMPLOYÉES. — LES LÉSIONS LATENTES CASÉEUSES ET CRÉTACÉES. — LES LÉSIONS CALCIFIÉES. — LES LÉSIONS FIBREUSES. — LA NOTION DE STÉRILISATION DES LÉSIONS TUBERCULEUSES LATENTES. — LES GANGLIONS DU MÉDIAS-TIN. — LES GANGLIONS SAINS D'ENFANTS. — DIVERS FRAGMENTS DE TISSUS. — LA PRÉSENCE DE BACILLES DANS DES GANGLIONS MACROSCOPIQUEMENT NON TUBERCULEUX.

C'est à l'étude bactériologique des lésions tuberculeuses latentes que sera consacré le présent chapitre. Il est généralement admis que ces lésions restent indéfiniment virulentes, comme d'ailleurs toute lésion due au bacille tuberculeux. Plutôt que de nous fier à cette universelle conviction, voyons ce qu'il en est réellement.

L'exploration du contenu bacillaire des lésions latentes, telles que nous les avons trouvées chez la grande majorité de nos sujets autopsiés, est d'ailleurs d'un intérêt considérable à plus d'un titre. Elle ne l'est pas tant du point de vue diagnostic, la nature tuberculeuse de ces lésions (sauf dans le cas de la pneumonie ardoisée) étant déjà mise hors de doute par la caséification ou la calcification qu'elles présentent, que du point de vue bactériologique et pathologique.

Au point de vue *bactériologique*, l'exploration de ces lésions renseigne d'une part sur la durée de survie possible

du bacille tuberculeux dans les organismes vivants, point que les tuberculoses expérimentales habituelles, portant sur des animaux à vie brève, ne permettent point d'élucider. D'autre part, par l'étude de la virulence des bacilles éventuellement rencontrés, elle fournit des indications utiles sur l'importante question de l'atténuation de virulence du bacille de Koch par un séjour prolongé dans les tissus.

Au point de vue *pathologique*, cette exploration n'est pas moins utile, puisqu'en montrant la présence ou l'absence de bacilles dans les lésions, elle renseigne sur la possibilité de leur réveil évolutif et, par là, contribue à élucider la fondamentale question de l'origine exogène ou endogène des tuberculoses évolutives. Enfin, elle soulève le problème du substratum bactériologique des réactions tuberculiniques.

Mais l'étude du bacille de Koch dans les tuberculoses latentes ne saurait se limiter à la recherche du bacille dans les seules lésions tuberculeuses. On sait, en effet, que le bacille peut se rencontrer dans des tissus parfaitement sains, dans les ganglions lymphatiques en particulier ; il faut donc adjoindre à l'exploration des lésions celle de fragments de *tissus macroscopiquement sains*, pour que le bilan bacillaire des sujets atteints de tuberculose latente puisse prétendre à quelque exactitude.

De pareilles études, portant les unes sur les lésions tuberculeuses, les autres sur des tissus sains, d'autres sur les deux à la fois, ont déjà été entreprises par d'assez nombreux auteurs. La première en date semble être celle de J. DEJERINE. Cet auteur montre dès 1884 que la partie centrale des calcifications pulmonaires rencontrées à l'autopsie des gens âgés ne contient presque jamais de bacilles tuberculeux à l'examen direct : 4 inoculations au cobaye restèrent négatives. Viennent ensuite les recherches de KURLOW, LOOMIS, PIZZINI, dont les résultats sont inutilisables en raison de leur technique bactériologique défectueuse ; les mémoires de KAEUBLE, MAC FADYAN et MAC CONKEY, HARBITZ, WEICHSELBAUM et BARTEL, GAFFKY, WEBER et BAGINSKY, ROTHE cité par GRIFFITH, UNGERMANN, WANG, tous consacrés à la recherche du bacille de Koch dans les ganglions sains d'enfants non tuberculisés ; les travaux de SCHMITZ, WEBER, LYDIA RABINOWITSCH, montrant la persistance possible du bacille tuberculeux dans des lésions crétaées et même calcifiées. Enfin, les remarquables mémoires de EASTWOOD et F. GRIFFITH, ainsi que de Stanley GRIFFITH, étudiant chez l'enfant, avec une technique bactériologique rigoureuse, des lésions tuberculeuses ainsi que des tissus sains.

Pour l'après-guerre, on relève les travaux de KOENIGSFELD et PUHL, SCHRADER, ANDERS, consacrés à l'exploration de chancres d'inoculation calcifiés ; l'important mémoire d'OPIE et ARONSON sur le bacille tuberculeux à l'état latent, le travail de RUBINSTEIN et TRIUSS sur les lésions apicales, le mémoire de Stanley GRIFFITH sur les types de bacilles de Koch rencontrés dans la tuberculose humaine — la question de la stérilisation des lésions s'y trouve incidemment traitée ; la thèse de PERRAULT sur la dispersion bacillaire après primo-infection ; enfin le tout récent travail de FELDMAN et BAGGENSTOSS sur le complexe primaire.

Le présent mémoire a pour but, d'abord, de donner les résultats de recherches personnelles portant sur 204 lésions ou tissus provenant de 90 sujets ; ensuite, de coordonner ces résultats avec ceux des auteurs précités, en éliminant de ces travaux ceux menés à l'aide d'une technique bactériologique aujourd'hui insuffisante. On ne peut procéder autrement, car seule l'addition de tous les résultats valables permet d'obtenir, dans chacune des catégories, un nombre de cas suffisamment élevé pour que les effets du hasard se trouvent, au moins dans une certaine mesure, éliminés. L'importance du sujet exige que les conclusions reposent sur un fondement numérique solide.

Nous envisagerons successivement : le matériel étudié, les techniques employées, la valeur comparée de l'ensemencement et de l'inoculation ; puis, les résultats fournis par l'exploration des lésions tuberculeuses ; ceux fournis par l'exploration des tissus sains ; enfin, l'interprétation qu'il convient de donner à ces résultats et les enseignements qu'ils comportent pour la connaissance de l'évolution de l'infection tuberculeuse chez l'homme.

I. — Matériel

Techniques autopsique et bactériologique

MATÉRIEL. — Les prélèvements ont été au nombre de 207, provenant de 90 sujets. De ces prélèvements, 184, provenant de 76 sujets, ont fourni des résultats positifs ou négatifs valables ; les animaux inoculés avec les 23 autres lésions sont

décédés avant terme¹; ces cas ne figurent pas dans les résultats.

Rappelons qu'il s'agissait toujours, sauf 8 fois, d'adultes ayant atteint ou dépassé la quarantaine (5 cas entre 40 et 50 ans, 19 entre 50 et 60, 44 au-dessus de 60 ans), tous sujets exempts de maladies tuberculeuses cliniquement reconnues présentes ou passées, et décédés des affections les plus diverses.

Les fragments étudiés furent des nodules pulmonaires caséeux ou crétacés (11 fois), des chancre d'inoculation calcifiés (21 fois), des nodules de réinfection calcifiés (23 fois), des cicatrices apicales fibreuses (34 fois), des ganglions médiastinaux comprenant des calcifications (26 fois), des ganglions médiastinaux sans calcifications (40 fois), des fragments de poumon sain (18 fois), de foie sain (10 fois) et de rate saine (10 fois).

TECHNIQUE. — Les prélèvements étaient pratiqués aseptiquement, après nettoyage de la peau, à l'aide de gants et d'instruments stériles, ces derniers changés pour chaque nouveau prélèvement. La moitié du prélèvement était gardée pour l'examen histologique; l'autre moitié, destinée à l'examen bactériologique, était coupée en petits fragments, broyée, traitée à l'acide sulfurique à 15 % pendant 30 minutes, d'après la technique préconisée par notre maître A. SAENZ. Puis le produit était divisé en deux parties égales, l'une destinée à l'ensemencement, l'autre à l'inoculation; pour les 85 derniers prélèvements, l'ensemencement ne fut pratiqué qu'occasionnellement. L'évolution de la tuberculose était suivie chez ces animaux par la recherche périodique de l'allergie (intradermo-réactions effectuées avec 1/10^e de cc. de tuberculine brute au 1/10^e). Les cobayes survivants non allergiques étaient sacrifiés au bout du 3^e mois. Il n'a pas été tenu compte des animaux décédés avant la fin du premier mois.

Sensibilité comparée de la culture et de l'inoculation. Caractère paucibacillaire de certains produits. — Les 99 premiers prélèvements (tous jusqu'au cas 62) furent étudiés simultanément par culture et par inoculation. L'inoculation donna 38 résultats positifs et 61 résultats négatifs. L'ensemencement donna 11 résultats positifs, 70 résultats négatifs et 18 infections par la flore secondaire. Il n'y eut pas un seul cas où la culture fut positive et l'inoculation négative. Il y eut 20 cas avec inoculation positive, où les milieux de culture, n'ayant pas été envahis par une flore d'infection secondaire, ne donnèrent pas lieu à la croissance de bacilles. L'inoculation s'avère donc nettement supérieure à l'ensemencement.

Ces résultats n'ont rien de surprenant. Deux difficultés se présentent en effet lors de l'étude bactériologique de ces lésions : leur contamination par une flore secondaire importante, et le caractère paucibacillaire de certains produits étudiés.

La forte contamination des lésions s'explique par le fait que les autopsies ne pouvaient souvent être pratiquées que 48 à 72 heures après le décès. La flore microbienne secondaire peut alors présenter un pullulement tel qu'elle n'est plus entièrement détruite par l'acide sulfurique à 15 % agissant pendant 30 minutes, d'où infection des tubes ensemencés.

Quant au caractère paucibacillaire de certains produits étudiés, il est démontré tantôt par l'absence de généralisation des lésions des cobayes 70 jours après l'inoculation (cas 47, 73, 78, 87), tantôt par l'absence de tuberculisation d'une partie des cobayes d'expérience malgré une survie prolongée (cas 19, 27, 49, 51, 59, 62, 73, 76, 78, 80, 89) ; tantôt enfin, par une période antéallergique très longue, de 50 à 77 jours, ce qui correspond, pour une souche de virulence normale, à l'inoculation d'une quantité de germes variant de 1/1.000.000 à 1/10.000.000 de mgr. A cette dose, l'inoculation s'avère très supérieure à l'ensemencement, comme l'a montré A. SAENZ.

Et il semble bien qu'il ne s'agisse pas de bacilles atténués, comme on pourrait le supposer, car le titrage de la virulence de plusieurs souches, issues des produits examinés, a montré qu'elles possédaient la virulence standard du bacille humain. Cependant, le nombre de souches étudiées par nous n'est pas encore suffisant pour que nous puissions nous prononcer formellement sur ce point. Nous l'étudierons dans un travail ultérieur.

II. — Résultats fournis par l'exploration des lésions tuberculeuses ⁽¹⁾

Il convient d'étudier séparément les lésions caséuses, les lésions calcifiées et les lésions fibreuses. Nous étudierons ensemble les lésions caséuses et *crétacées*, car leur âge n'est pas très différent, alors que des années séparent une lésion crétacée d'une lésion complètement calcifiée.

(1) Les protocoles détaillés de nos inoculations et ensemencements sont donnés dans l'article publié en commun avec A. Saenz : *Annales de l'Institut Pasteur*, t. 62, p. 361-406, 1939.

A. — *Les lésions caséuses et crétacées.* — Etant donné l'âge des sujets à autopsier, nous n'avons pu étudier que 11 semblables lésions (7 fois caséuses, 4 fois crétacées), provenant de 9 malades. Il s'agissait habituellement de nodules apicaux ou subapicaux de réinfection. Il y eut pour les lésions caséuses 6 résultats positifs et 1 résultat négatif ; pour les lésions crétacées, 1 cas positif et 3 cas négatifs. Signalons tout particulièrement le cas 30, où une lésion apicale droite se montra déjà stérilisée, alors que la lésion gauche, elle aussi caséuse, était encore virulente.

La stérilisation de lésions encore caséuses a été observée par plusieurs auteurs.

WEBER étudie par inoculation les ganglions mésentériques caséux, crétacés et aussi calcifiés de 39 enfants, et observe 22 cas positifs contre 17 cas négatifs.

SCHMITZ inocule 8 foyers crétacés, dont 6 pulmonaires et 2 ganglionnaires médiastinaux, et observe 6 résultats positifs, dont 5 pour les foyers pulmonaires et 1 pour le foyer ganglionnaire.

L. RABINOWITSCH étudie 19 ganglions caséux mésentériques et bronchiques, dont 8 proviennent de tuberculoses mortelles. Sur les 11 lésions restantes provenant de tuberculoses latentes de tous les âges, cet auteur obtient 5 résultats positifs et 6 négatifs.

UNGERMANN observe, sur 11 inoculations de ganglions mésentériques caséux et crétacés provenant d'enfants âgés de moins de 10 ans, 6 résultats positifs et 5 négatifs.

Dans les travaux de EASTWOOD et F. GRIFFITH et de Stanley GRIFFITH, portant sur des enfants âgés de moins de 10 ans, on relève, chez les enfants non décédés de tuberculose, 19 inoculations de ganglions bronchiques caséux, avec 13 résultats positifs ; 20 inoculations de ganglions mésentériques caséux, avec 8 résultats positifs ; 11 inoculations de lésions pulmonaires caséuses, avec 2 résultats positifs, et 4 inoculations de lésions caséuses d'organes divers (foie, rate, amygdales), avec un résultat positif ; soit, au total, 54 inoculations avec 24 résultats positifs.

OPIE et ARONSON étudient par inoculation les lésions caséuses (encapsulées ou non) suivantes, provenant toutes d'adultes : 20 nodules pulmonaires subapicaux, avec 5 résultats positifs ; 21 lésions apicales, avec 16 résultats positifs, et 20 nodules de ganglions médiastinaux, avec 8 résultats positifs, soit au total : 61 lésions avec 29 résultats positifs.

Stanley GRIFFITH explore 176 cas de tuberculose ganglionnaire cervicale (dont 24 provenant de sujets âgés de plus de 20 ans), et trouve 133 résultats positifs contre 43 négatifs. Il s'agissait de

ganglions caséifiés et « caséo-calcifiés », mais aussi de pus ganglionnaires. Ces lésions, provenant quelquefois de tuberculoses plus étendues, ne peuvent d'ailleurs être mises sur le même plan que les lésions de tuberculose latente, seules envisagées dans cette étude.

Enfin, RUBINSTEIN et TRIUSS observent, après inoculation et ensemencement de 7 lésions caséuses apicales provenant d'adultes, 6 résultats positifs.

Toutes ces recherches montrent à l'évidence que le bacille de Koch peut déjà être absent de lésions tuberculeuses très jeunes, datant de quelques semaines ou de quelques mois au plus. En additionnant les chiffres de tous les auteurs (tableau XII), on voit qu'il en a été ainsi 103 fois sur 202, soit dans la moitié des cas étudiés.

On peut conclure que la stérilisation des lésions tuberculeuses commence d'assez bonne heure.

TABLEAU XII

LES LÉSIONS CASÉEUSES ET CRÉTACÉES

AUTEURS	LÉSIONS pulmonaires		LÉSIONS ganglionnaires		DIVERS (foie, rate)	
	Total	Cas négat.	Total	Cas négat.	Total	Cas négat.
Weber.....	39	17				
Schmitz.....	6	5	2	1		
L. Rabinowitsch.....			11	5		
Ungermann.....			11	6		
Eastwood, F. Griffith, S. Griffith	11	9	39	19	4	3
Opie et Aronson.....	41	21	20	12		
Rubinstein et Triuss.....	7	1				
Saenz et Canetti.....	11	4				
	115	57	83	43	4	3

Total : 202 cas, dont 103 négatifs, soit 51 p. 100.

B. — *Les lésions calcifiées.* — Nous avons étudié 70 lésions semblables, se décomposant en 21 chancres d'inoculation pulmonaire, 23 nodules de réinfection pulmonaire et 26 cas avec ganglions médiastinaux calcifiés. Mais ces dernières inoculations ganglionnaires comportaient toujours une quantité de tissu ganglionnaire sain ou fibreux infiniment plus importante que la calcification, circonstance très particulière qui oblige, nous verrons plus loin pourquoi, à assimiler ces inoculations à celles de ganglions médiastinaux sains, sans calcifications, et à ne pas les compter ici.

Restent donc les 44 nodules pulmonaires cités plus haut. L'inoculation comportait, outre le noyau central de chaux, sa coque fibreuse ainsi que la parcelle de tissu pulmonaire sain immédiatement environnante. Les 21 chancres d'inoculation donnèrent 5 résultats positifs ; les 9 nodules de réinfection apicaux, 2 résultats positifs, et les 14 nodules de réinfection non apicaux, 4 résultats positifs ; soit au total, sur 44 inoculations, 11 résultats positifs et 33 résultats négatifs.

Les recherches d'autres auteurs montrent la même forte prédominance des cas négatifs sur les cas positifs.

SCHMITZ obtient pour 16 foyers calcifiés des ganglions bronchiques 6 résultats positifs, et pour 10 foyers calcifiés pulmonaires, 1 résultat positif.

LYDIA RABINOWITSCH observe, pour 30 inoculations de ganglions divers calcifiés provenant de sujets non décédés de tuberculose, 11 cas positifs et 19 cas négatifs.

KÖNIGSFELD et PUHL inoculent 21 fois des chancres d'inoculation pulmonaires calcifiés, qui leur fournissent 4 résultats positifs, et 18 fois les calcifications ganglionnaires homologues, qui leur donnent 5 résultats positifs, soit 9 résultats positifs sur 39 foyers examinés.

SCHRADER étudie 101 calcifications pulmonaires et ganglionnaires de primo-infection chez 41 sujets âgés presque tous de plus de 40 ans, et exempts de toute réinfection. Cette étude, qui comporte à la fois l'inoculation et l'ensemencement pour les 4/5^e des cas, ne donne aucun résultat positif pour les 40 foyers pulmonaires, aucun résultat positif pour les 46 foyers ganglionnaires trachéo-bronchiques et 1 résultat positif pour les 15 foyers mésentériques. Il y a donc un résultat positif sur 101 cas.

Dans le travail d'OPIE et ARONSON, ne portant que sur des adultes, on trouve 77 inoculations de nodules pulmonaires calcifiés ou « caséo-calcifiés » avec 9 résultats positifs, 15 tuberculoses apicales identiques avec 6 résultats positifs et 91 nodules gan-

glionnaires avec 21 résultats positifs, soit 183 lésions calcifiées ou « caséo-calcifiées » se montrant 36 fois virulentes.

Stanley GRIFFITH étudie 34 cas de tuberculose ganglionnaire mésentérique, dont 17 concernent des sujets cliniquement non tuberculeux. Il n'obtient aucun résultat positif pour les 17 ganglions calcifiés ou caséo-calcifiés inoculés.

RUBINSTEIN et TRIUSS inoculent et ensemencent 27 foyers apicaux « pétrifiés » provenant d'adultes, et obtiennent 11 résultats positifs.

TABLEAU XIII

LES LÉSIONS CALCIFIÉES

AUTEURS	LÉSIONS pulmonaires		LÉSIONS ganglionnaires	
	Total	Cas négat.	Total	Cas négat.
Schmitz.....	10	9	16	10
Lydia Rabinowitsch.....			30	19
Koenigsfeld et Puhl.....	21	17	18	13
Schrader.....	40	40	61	60
Opie et Aronson.....	92	77	91	70
Stanley Griffith.....			17	17
Rubinstein et Triuss.....	27	16		
Anders.....			58	50
Saenz et Canetti.....	44	33		
	234	192	291	239
Pourcentage.....		82		82
Total : 525 cas, dont 431 négatifs, soit 82 p. 100.				

ANDERS explore, chez les adultes, selon une technique non indiquée, 44 calcifications de ganglions médiastinaux et 14 de ganglions mésentériques, toutes homologues du chancre d'inoculation : il obtient 8 résultats positifs pour les premiers, et n'obtient aucun résultat positif pour les seconds.

Signalons enfin le tout récent travail de FELDMAN et BAGGENSTOSS, étudiant chez 68 sujets, dont les 2/3 âgés de plus de 40 ans, 41 nodules pulmonaires, 55 nodules ganglionnaires hilaires, 5 cicatrices apicales et 2 lésions diverses. Ils observent un seul résultat positif, fourni par un nodule pulmonaire. La technique de ces auteurs est d'ailleurs discutable, puisque après broyage des lésions et addition d'eau physiologique, ils n'inoculent etensemencent que le « liquide surnageant », qui a toutes chances de ne pas contenir tous les bacilles éventuellement présents.

En additionnant tous les cas valables (tableau XIII), on obtient pour 525 lésions étudiées 94 résultats positifs, soit 82 % de résultats négatifs. Il est donc impossible de considérer, comme le font encore beaucoup d'auteurs, que les lésions tuberculeuses calcifiées renferment habituellement des bacilles virulents. *L'ensemble des constatations énumérées ci-dessus démontre au contraire de la manière la plus formelle que les lésions calcifiées sont le plus souvent stériles.*

C. — *Les lésions fibreuses.* — Leur étude bactériologique n'a pas été très souvent entreprise.

Nous avons exploré 34 fibroses apicales. Elles nous ont fourni 6 résultats positifs et 28 résultats négatifs.

Dans la littérature, on relève les résultats suivants :

OPIE et ARONSON obtiennent pour 51 inoculations, 11 résultats positifs. Mais il y a lieu de remarquer que les lésions apicales étudiées par ces auteurs contenaient, quelquefois, des calcifications.

BOEHNE n'observe pas un seul résultat positif sur 18 cas. Mais seul l'ensemencement était mis en œuvre, ce qui empêche de tenir compte de ce travail.

RUBINSTEIN et TRIUSS ensemencent et inoculent 22 fibroses apicales, sans obtenir un seul résultat positif.

Enfin, BESSIN a 2 inoculations positives sur 27 cas.

En additionnant les chiffres d'OPIE et ARONSON, BESSIN, RUBINSTEIN et TRIUSS et les nôtres, on obtient 19 résultats positifs pour 134 lésions étudiées, soit 85 % de résultats négatifs. Sans doute y a-t-il, dans ces lésions, quelques fibroses non tuberculeuses. Mais même en tenant compte de cette cause d'erreur, on voit que les lésions tuberculeuses fibrosées ne contiennent de bacilles que dans une petite minorité de cas.

III. — Résultats fournis par l'exploration de tissus macroscopiquement sains

Avant d'entrer dans le détail des investigations consacrées à ce sujet, il importe de préciser, ce que l'on entend par tissu sain.

On ne peut en toute rigueur prétendre rechercher la présence de bacilles virulents au niveau de tissus *histologiquement* sains, puisque les fragments étudiés histologiquement ne peuvent être les mêmes que les fragments inoculés. Si les fragments étudiés histologiquement montrent des bacilles acido-résistants, on ne peut savoir s'il s'agit de bacilles vivants — virulents ou atténués — ou morts ; et inversement, l'on ne peut certifier que les fragments inoculés et trouvés virulents n'auraient pas montré de lésions histologiques de tuberculose. Il est donc impossible de démontrer avec certitude, comme certains auteurs ont prétendu le faire, qu'un bacille tuberculeux virulent peut se comporter à la manière d'un corps absolument inerte et inoffensif, sans action aucune sur le tissu qui l'environne.

On peut, par contre, chercher la présence de bacilles virulents au niveau de tissus *macroscopiquement* sains, c'est-à-dire exempts d'hypertrophie notable, de caséification, de calcification ou de sclérose. Tel est le cas de nos prélèvements de foie, de rate, de poumon ainsi que de la plupart des ganglions médiastinaux. L'examen histologique négatif n'apporte qu'une présomption de plus, puisqu'il porte sur un fragment distinct. La présence de bacilles virulents dans de pareils tissus ne démontre avec certitude qu'une diminution de leurs effets pathogènes, et non leur absence totale.

Enfin, on peut rechercher la présence de bacilles au niveau de tissus *macroscopiquement* altérés, mais dont l'altération est attribuable avec vraisemblance à une cause autre que la tuberculose. C'est le cas de certains ganglions médiastinaux présentant une fibrose étendue, parfois avec dégénérescence hyaline. L'accumulation ganglionnaire des poussières, et spécialement de la silice, suffit à produire ces altérations ; aussi peut-on les rencontrer chez des sujets n'accusant pas trace du moindre contagé tuberculeux,

exempts de tout signe de primo-infection. La présence de bacilles dans de tels tissus n'implique donc rien de certain quant à leur action pathogène, sinon que la présence d'une autre cause suffisante ne la rend nullement nécessaire.

Nous avons étudié des fragments sains de foie, de rate, de poumon et de ganglions trachéo-bronchiques.

A. — FOIE ET RATE. — 10 cas ont été examinés. Il s'agissait toujours de sujets présentant des séquelles tuberculeuses indiscutables au niveau des poumons ou des ganglions médiastinaux. Ni les 10 inoculations de foie, ni les 10 inoculations de rate ne donnèrent de résultat positif.

Dans le travail de EASTWOOD et F. GRIFFITH et de Stanley GRIFFITH, on trouve 4 inoculations de rate provenant d'enfants porteurs ailleurs de lésion caséuses non mortelles, et 2 inoculations de rates provenant d'enfants absolument indemnes de toute tuberculose. Il n'y eut pas un seul résultat positif.

Dans la thèse de Perrault, on relève les inoculations de foie et de rate (ainsi que de nombreux autres viscères : rein, cerveau, surrénale, muscle) provenant de 7 nourrissons non primo-infectés, sans un seul résultat positif, ainsi que de 3 nourrissons primo-infectés, apparemment non décédés de leur tuberculose, avec un résultat positif. Dans ce cas (nourrisson de 13 mois décédé de diphtérie), les inoculations d'autres viscères demeurèrent négatives.

De l'ensemble de ces cas, numériquement très insuffisants il est vrai, il ressort que ni le foie ni la rate ne renferment habituellement de bacilles, aussi bien chez les sujets porteurs des stigmates de la primo-infection que chez ceux qui en sont exempts. Mais ces recherches, étant donné la minime fraction de parenchyme exploré, ne représentent que de lointaines approximations.

B. — POUMON. — Nous avons inoculé 18 fois des fragments de poumon sain, provenant indifféremment du sommet ou de la base. Il s'agissait 14 fois sur 18 de sujets présentant des cicatrices tuberculeuses pulmonaires, dont 5 virulentes — le prélèvement de tissu sain était fait très à distance de la cicatrice ; et 9 fois, de sujets présentant des bacilles au niveau de leurs ganglions médiastinaux. Sur les 18 cas, 1 seul fut positif (cas 92). Il s'agissait d'une femme de 30 ans, décédée de leucémie aiguë, qui présenta à l'au-

topsie un nodule calcifié lobaire supérieur gauche et une cicatrice fibreuse apicale droite, cette dernière également virulente, de même que les ganglions médiastinaux sains. Les 17 autres cas furent négatifs.

Cette négativité de nos inoculations est en désaccord avec les recherches d'OPIE et ARONSON, portant il est vrai sur un nombre de cas plus élevé. Ces auteurs ont obtenu 17 résultats positifs sur 51 fragments de poumon sain, provenant de 30 malades, presque tous porteurs de cicatrices pulmonaires. Il n'y a dans ces observations aucune particularité permettant d'expliquer le pourcentage particulièrement élevé de cas positifs. La question de la virulence de fragments pulmonaires sains reste donc ouverte.

C. GANGLIONS. — C'est sur les ganglions que les investigations les plus nombreuses ont porté. On peut en effet penser *a priori* que les bacilles pénétrant dans l'organisme par inhalation ou ingestion, et n'y exerçant pas d'action pathogène notable, sont rapidement entraînés par le courant lymphatique vers les ganglions ; hypothèse que d'assez nombreuses inoculations positives viennent entièrement confirmer.

1° *Recherches personnelles.* — *Première série.* — Nos recherches ont porté d'abord sur les ganglions médiastinaux macroscopiquement non tuberculeux de 40 adultes. Il s'agissait de ganglions ou entièrement normaux, ou anthracosiques (éventualité la plus fréquente), ou anthracosiques et fibreux, avec ou sans dégénérescence hyaliné, modification souvent observée chez les sujets âgés et attribuable à la seule accumulation ganglionnaire des poussières, comme nous l'avons dit plus haut.

La technique adoptée était la suivante : par une dissection minutieuse, *tous* les ganglions efférents du poumon étaient prélevés, aussi bien ceux du hile que ceux des groupes paratrachéaux droit et gauche, et du groupe de la bifurcation. On obtenait ainsi une vingtaine de ganglions ou de masses lymphoïdes, parfois davantage. De *chaque* ganglion un fragment était excisé ; tous les fragments étaient broyés ensemble et inoculés après traitement. Le broyat, toujours d'un volume considérable, contenait donc des fragments de *tous* les ganglions efférents du poumon (sauf des ganglions para-aortiques, recevant quelques lymphatiques de la base).

Deux fois il s'agissait de sujets ne présentant nulle trace de cicatrices tuberculeuses, 19 fois, de sujets qui en présentaient au niveau des poumons ; et 18 fois, de sujets qui présentaient dans le médiastin, outre les ganglions susdésignés, des ganglions calcifiés. (de 1 à 3, rarement plus), *ganglions calcifiés qui étaient soigneusement éliminés de l'inoculation.*

Il y eut pour ces 3 variétés d'expériences, respectivement 1, 12 et 13 résultats positifs. *Au total, les 40 inoculations fournirent 26 résultats positifs, soit 65 % de cas positifs.* C'est là un pourcentage considérable. On ne saurait l'attribuer à un défaut d'asepsie ou à quelque autre erreur de technique. Car s'il y avait eu une cause d'erreur par excès, elle aurait dû jouer non seulement pour les ganglions médiastinaux, mais aussi pour toutes les autres inoculations provenant des 26 cas positifs ; or, ces autres inoculations, au nombre de 22, donnèrent 16 résultats négatifs, contre 6 résultats positifs seulement. Les bacilles trouvés provenaient donc bien des ganglions médiastinaux. Cette constatation nous retiendra longtemps par la suite.

Seconde série. — Nous avons étudié identiquement, chez 26 autres sujets, la totalité des ganglions médiastinaux, sains, mais en y ajoutant les ganglions calcifiés également présents au niveau du médiastin. La technique était la même que précédemment, sauf que l'on ajoutait à l'ensemble du broyat de tissu sain les calcifications ganglionnaires rencontrées. Il y eut, pour les 26 cas, 15 résultats positifs et 11 résultats négatifs.

Ce taux de résultats positifs — 58 % — est sensiblement le même que précédemment. Or, on se rappelle que les calcifications étudiées isolément se montrent virulentes à peine dans un cinquième des cas. Le rapprochement de ces deux chiffres — 58 % de résultats positifs pour les mélanges de ganglions sains et calcifiés, à peine 20 % pour les calcifications isolées — montre à l'évidence que dans la grande majorité des cas, les bacilles décelés dans les mélanges ganglionnaires provenaient des ganglions sains et non des calcifications. *Il apparaît ainsi que la si fréquente virulence des ganglions médiastinaux de l'adulte n'est nullement liée à la présence de calcifications dans ces ganglions ; qu'il y ait calcifications ou non, le taux de résultats positifs est le même.*

Il faut enfin souligner que même avec l'énorme quantité de tissu inoculée dans ces deux séries d'expérience, les tuberculoses conférées au cobaye étaient parfois d'une très faible intensité, démontrant la nature paucibacillaire du produit inoculé. La plupart des tuberculoses torpides du cobaye signalées plus haut provenaient en effet d'inoculations ganglionnaires : ainsi les 4 cas de non généralisation des lésions du cobaye après 70 jours, et 9 des 12 cas d'absence de tuberculisation d'une partie des cobayes inoculés. Les 41 inoculations ganglionnaires positives donnèrent lieu 11 fois à des tuberculoses aussi peu graves, alors que toutes les autres inoculations positives, au nombre de 24, n'en donnèrent que 3 fois, soit proportionnellement deux fois moins souvent.

Il n'y a donc que très peu de bacilles dans ces ganglions médiastinaux sains. Il est vraisemblable que tous les ganglions n'en contiennent pas, et que ceux qui en contiennent n'en hébergent que quelques unités.

2° *Recherches d'autres auteurs sur des ganglions sains d'adultes.* — En laissant de côté les travaux de LOMIS et de PIZZINI, d'une technique insuffisante, on ne relève dans la littérature qu'un seul travail sur ce sujet, celui d'OPIE et ARONSON. Ces auteurs ont pratiqué 36 inoculations de ganglions provenant de 29 sujets, presque tous porteurs de cicatrices tuberculeuses du poumon. Il y eut 9 résultats positifs observés chez 7 sujets, soit 25 % de résultats positifs.

Ce taux, nettement inférieur au nôtre, s'explique sans doute par la différence de technique employée. Les auteurs n'inoculaient en effet chaque fois que des prélèvements de *plusieurs* ganglions, *non de tous*. Il y a là une différence considérable, puisque, comme nous venons de le montrer, les bacilles ne sont vraisemblablement présents que dans quelques ganglions. Les auteurs démontrent d'ailleurs eux-mêmes qu'il en est ainsi, car 3 de leurs cas positifs comportent 2 inoculations ganglionnaires faites séparément ; et chaque fois, les résultats des inoculations sont discordantes, l'une positive et l'autre négative. Ainsi, il faut étudier des prélèvements de *tous* les ganglions pour établir le taux véritable de cas positifs, et encore ne s'agit-il vraisemblablement que d'une approximation par défaut.

3° *Recherches sur des ganglions sains d'enfants.* — Il y a

un grand nombre de travaux d'avant-guerre sur ce sujet (dont certains comportent quelques cas d'adultes).

KAEUBLE inocule des fragments de ganglions bronchiques de 23 sujets exempts de toute cicatrice tuberculeuse, et obtient 2 résultats positifs (l'un chez un homme de 41 ans, l'autre chez un enfant de 5 ans).

MAC FADYAN et MAC CONKEY inoculent des fragments de ganglions mésentériques de 20 sujets exempts de tuberculose, âgés tous de moins de 8 ans. Ils obtiennent 5 résultats positifs.

HARBITZ étudie les ganglions sains de 91 enfants ne montrant pas trace de tuberculose. 16 inoculations de ganglions bronchiques donnent 3 résultats positifs ; 24 inoculations de ganglions mésentériques, 3 résultats positifs ; et 49 inoculations de ganglions cervicaux, 15 résultats positifs. Au total, sur 91 sujets, 18 hébergent des bacilles virulents : 15 fois, 1 seul groupe ganglionnaire était virulent, 1 fois les 3 groupes étudiés et 2 fois, 2 groupes ; 10 de ces 18 enfants étaient âgés de moins de un an.

WEBER et BAGINSKY étudient 26 enfants âgés de 3 mois à 12 ans, et exempts de signes anatomiques de tuberculose. L'inoculation séparée des ganglions cervicaux, bronchiques, mésentériques et des amygdales ne leur donne qu'un seul résultat positif, concernant les ganglions cervicaux d'un enfant de 2 ans 1/2 élevé au lait de vache.

WEICHSELBAUM et BARTEL étudient 68 enfants, âgés de 7 mois à 5 ans et exempts de toute trace anatomique de tuberculose. Le nombre exact d'inoculations de chaque groupe n'est pas donné. Les auteurs obtiennent 5 résultats positifs pour les ganglions cervicaux, 3 pour les ganglions broncho-médiastinaux, et 2 pour les mésentériques ; au total, sur 68 sujets, 8 contiennent des bacilles virulents.

Une série particulièrement importante est celle de GAFFKY. Cet auteur inocule séparément des ganglions mésentériques et bronchiques de 267 enfants âgés de moins de 13 ans, et exempts de tout signe de tuberculose. Le seul groupe mésentérique se montre positif 6 fois ; le seul groupe médiastinal, 12 fois ; les 2 groupes simultanément, 12 fois. Au total 30 enfants sur 267 hébergent des bacilles virulents. Ici encore, il s'agissait d'infections paucibacillaires : sur les 143 cobayes inoculés avec les produits positifs, 70 seulement furent tuberculisés.

UNGERMANN, dans un travail d'une précision remarquable, obtient les résultats suivants pour les inoculations séparées des ganglions bronchiques, mésentériques et cervicaux de 131 enfants, anatomiquement exempts de tuberculose et âgés de moins de 10 ans : 3 résultats positifs pour les ganglions bronchiques, 2 pour les ganglions mésentériques, 1 pour les cervicaux ; au total, 4 sujets positifs sur 131 ; 1 fois, l'ensemble des 3 groupes est trouvé virulent ; les 3 autres fois, 1 seul des 3 groupes étudiés.

ROTHE (cité par Stanley GRIFFITH) obtient chez 78 enfants exempts de toute tuberculose anatomique, et âgés de moins de 5 ans, 5 résultats positifs. Le détail des groupes ganglionnaires virulents n'est pas donné.

TABLEAU XIV

LA VIRULENCE DE GANGLIONS SAINS D'ENFANTS

AUTEURS	Ganglions médiastinaux		Ganglions mésentériques		Ganglions cervicaux		Ensemble des enfants examinés	
	Total	Cas posit.	Total	Cas posit.	Total	Cas posit.	Total	Cas posit.
Kaelble.....	22	1					22	1
Mac Fadyan et Mac Conkey.			20	5			20	5
Harbitz.....	16	3	24	3	49	15	91	18
Weber et Baginsky.....	26	0	26	0	26	1	26	1
Weichselbaum et Bartel.....							68	8
Gaffky.....	267	24	267	18			267	30
Ungermann....	131	3	131	2	131	1	131	4
Rothe.....							78	5
Eastwood, F. Griffith et S.								
Griffith.....	90	4	93	4	8	1	96	7
Wang.....	5	0	15	1	4	0	15	1
Total.....	557	35	576	33	218	18	814	80
Pourcentage...		6,3		5,7		8,2		9,8

Le travail d'EASTWOOD et F. GRIFFITH et de Stanley GRIFFITH contient des indications particulièrement détaillées sur ce sujet. Ces auteurs ont d'une part étudié 96 enfants, presque tous âgés de moins de 10 ans, et sans trace anatomique de tuberculose. 90 ino-

culations de ganglions bronchiques ont donné 4 résultats positifs; 93 inoculations de ganglions mésentériques, 4 résultats positifs, et 8 inoculations de ganglions cervicaux, 1 résultat positif ; au total, sur 96 sujets, 7 furent trouvés porteurs de bacilles virulents. 1 fois, tous les trois groupes étudiés étaient positifs ; les 6 autres fois, 1 seul groupe l'était.

Dans ce même travail, on trouve d'autre part des inoculations de ganglions sains de 28 enfants présentant ailleurs des nodules tuberculeux caséux latents. Sur 19 inoculations de ganglions bronchiques, 5 furent positifs ; sur 12 inoculations de ganglions mésentériques, 2 furent positifs, et 1 inoculation de ganglions cervicaux se montra également positive. Au total, sur ces 27 sujets, primo-infectés mais non tuberculeux au sens clinique du mot, 7, soit 26 %, hébergeaient des bacilles virulents dans certains de leurs ganglions sains.

Citons, pour terminer, le travail de WANG. Cet auteur étudie chez 15 enfants et adolescents, âgés de moins de 20 ans, et exempts de toute trace anatomique de tuberculose, 4 groupes ganglionnaires cervicaux, 5 bronchiques et 15 mésentériques. Il obtient un seul résultat positif, concernant un groupe mésentérique. Chez 14 adultes, l'étude de 8 groupes cervicaux, 8 groupes bronchiques, 10 mésentériques, et un groupe juxta-pancréatique donne 2 résultats positifs, concernant un groupe cervical ainsi que le groupe juxta-pancréatique.

Le tableau XIV résume tous les chiffres obtenus chez des enfants : nous ne tenons compte ici que de sujets exempts de toute trace anatomique de tuberculose, pour ne comparer que des choses comparables.

Dans ces conditions on voit que sur 814 enfants examinés, 80 ont présenté des bacilles virulents au niveau de certains groupes ganglionnaires macroscopiquement sains. Ce taux de 10 % est loin d'être négligeable. Nous verrons plus loin l'importance doctrinale qui lui revient.

IV. — Interprétation des résultats obtenus

Les résultats des nombreuses recherches qui viennent d'être rapportées peuvent paraître de prime abord déconcertants. Stérilité fréquente de lésions indiscutablement tuberculeuses, virulence fréquente de tissus sains, il y a là une contradiction qui appelle des éclaircissements. Peut-on, par un essai de synthèse marquant la place de chacun de ces

phénomènes, aboutir à une explication rationnelle des choses ?

1° Le fait qui se dégage le plus clairement des recherches rapportées est la *stérilisation progressive* des lésions tuberculeuses. Elle s'observe déjà pour les lésions caséuses et devient la règle, avec moins de 20 % d'exception, pour les lésions calcifiées ou fibreuses.

a) Cette stérilisation est indépendante *du stade* de l'infection tuberculeuse auquel est survenu la lésion. Elle s'observe avec la même fréquence pour les chancres d'inoculation de la primo-infection que pour les nodules de la réinfection, à condition que leur maturité histologique soit la même.

b) La stérilisation est également indépendante *du siège* de la lésion tuberculeuse. Elle se produit aussi souvent pour les lésions du poumon et des viscères que pour les lésions des ganglions.

c) La stérilisation s'observe enfin quel que soit *l'âge des sujets* porteurs des lésions. Mais ici, une remarque s'impose. On ne peut manquer d'être frappé, pour les lésions caséuses, par l'absence presque totale de résultats négatifs dans les séries de RUBINSTEIN et TRIUSS, de SCHMITZ, de la nôtre, *portant uniquement sur des adultes*, et, au contraire, par la fréquence des résultats négatifs — plus de la moitié des cas — dans les travaux de WEBER, EASTWOOD et F. GRIFFITH, Stanley GRIFFITH, *portant uniquement sur des enfants*. Il semble bien que les lésions des adultes se stérilisent plus lentement que celles des enfants. Lorsque le stade de la calcification est atteint, les différences s'effacent ; mais ce stade (et le stade ultérieur d'ossification) est justement plus lentement atteint chez l'adulte que chez l'enfant, ralentissement de la cicatrisation qui n'est qu'un cas particulier du ralentissement général des phénomènes biologiques avec l'âge. On peut admettre que la stérilisation plus lente des lésions de l'adulte n'est que le corollaire de leur plus longue persistance à l'état caséux.

d) Enfin, la stérilisation ne se produit pas pour un petit nombre de lésions, même calcifiées ou fibrosées. A ce sujet, OPIE et ARONSON admettent que les bacilles mis en évidence par l'inoculation de ces lésions proviennent en réalité du tissu sain environnant, simultanément inoculé. Cette assertion n'est pas démontrable en toute rigueur, car on ne peut

séparer de manière rigoureusement aseptique le noyau de chaux du tissu pulmonaire environnant, pour les inoculer séparément. Mais il y a lieu de remarquer que le centre des calcifications est souvent un peu mou, et surtout qu'il y survient souvent de l'ossification, ce qui démontre que même dans les lésions les plus chargées en chaux — et justement dans celles-là — il se produit des échanges nutritifs. Si ces échanges peuvent édifier de l'os, on ne voit pas pourquoi ils ne pourraient pas permettre à quelques bacilles de végéter. Le problème du siège exact de ces bacilles n'est donc pas résolu, ni celui des causes de cette persistance de vitalité. Mais de toute manière, il ne s'agit que d'une faible minorité de cas, à peine un cinquième.

2° Si on envisage maintenant la notion de *l'existence de bacilles au niveau des tissus sains*, on peut faire les remarques suivantes :

a) De pareils bacilles peuvent se rencontrer à *tous les âges*, chez des nourrissons de quelques semaines aussi bien que chez des vieillards de 80 ans. Mais nos résultats, ainsi que ceux de OPIE et ARONSON, comparés à ceux des auteurs ayant étudié des ganglions d'enfants, montrent que la virulence de ganglions macroscopiquement sains est beaucoup plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant.

b) La virulence s'observe beaucoup plus souvent pour le tissu ganglionnaire que pour tout autre tissu. Chez l'enfant, les ganglions cervicaux, médiastinaux et mésentériques sont à peu près également pris. On ne peut d'ailleurs comparer, à ce point de vue, les résultats des différents auteurs, car le groupe ganglionnaire atteint est vraisemblablement en étroit rapport avec la voie d'arrivée — digestive ou respiratoire — du bacille, elle-même fonction de la fréquence de la consommation de lait cru dans chaque pays. On connaît à ce sujet les énormes différences existant par exemple entre l'Angleterre, l'Ecosse, et les pays nordiques d'une part — pays où le lait se consomme fréquemment cru — et la France d'autre part, où le lait se consomme bouilli. — Chez l'adulte, nous ne pouvons faire état que d'inoculations de ganglions médiastinaux.

c) La présence de bacilles virulents dans les tissus sains peut s'observer à *tous les stades anatomiques* de l'infection tuberculeuse : *avant* la survenue de la lésion de primo-infec-

tion, pendant, après ; au moment de la survenue des lésions de réinfection, et bien après.

La virulence de ganglions avant toute lésion de primo-infection est un fait particulièrement remarquable. Peut-il s'agir d'une erreur, le complexe primaire ayant simplement passé inaperçu lors des autopsies ? Il est certain que la lésion primaire n'est pas toujours facile à trouver. Mais remarquons que la plupart des recherches rapportées étaient spécialement entreprises en vue d'élucider ce problème, et comportaient donc des autopsies particulièrement minutieuses ; d'autre part, il ne s'agissait que d'enfants, et chez l'enfant la lésion primaire est bien plus facile à trouver que chez l'adulte. Si quelques erreurs ont donc pu se glisser dans les 814 cas rapportés, on ne saurait penser que tous les 80 cas positifs en soient. Ainsi, la primo-infection anatomique semble bien être précédée quelquefois d'une primo-infection purement bactériologique, dont on ne peut encore préciser ni la fréquence réelle, ni la durée, ni l'évolution ultérieure.

On peut d'ailleurs admettre que certains cas positifs, résultant d'une contamination récente, se trouvaient encore au stade préanatomique habituel de la tuberculose.

La virulence de ganglions macroscopiquement sains aux stades ultérieurs de la tuberculose, stadés avec lésions de primo-infection ou de réinfection, est formellement démontrée par les recherches d'EASTWOOD, F. GRIFFITH et Stanley GRIFFITH, d'OPIE et ARONSON, ainsi que par les nôtres. Le premier de ces travaux donne, chez des enfants, 26 % de résultats positifs ; le second, chez des adultes, 25 % ; le nôtre, avec la technique particulière que nous avons indiquée, 60 %.

Tels sont les principaux faits que l'étude de cicatrices tuberculeuses et de ganglions macroscopiquement sains permet de mettre en évidence. Bornons-nous à les établir ici tels quels : c'est plus loin que les conclusions en seront tirées. *La stérilisation des lésions tuberculeuses latentes* pèsera d'un poids décisif dans l'interprétation de l'origine endogène ou exogène des réinfections. *La présence de bacilles dans les ganglions médiastinaux macroscopiquement sains* d'adultes s'intégrera, elle aussi, dans le cadre de la réinfection (v. chapitre XII). Quant à la présence possible de bacilles dans les ganglions sains d'enfants exempts de toute lésion tubercu-

leuse, même de primo-infection, ses conséquences n'ont pas à être envisagées ici. Il n'est pas impossible qu'elle vienne un jour étayer la si intéressante hypothèse de MM. BEZANÇON, BRAUN et leurs collaborateurs, selon laquelle la pénétration du bacille dans l'organisme ne serait pas nécessairement suivie d'une positivation des réactions tuberculiniques *dans les délais antéallergiques habituels*, mais pourrait au contraire ne s'observer que des années plus tard, et survenir sous l'influence des causes non spécifiques (infections, privations, surmenage, etc.) les plus diverses. Il y aurait là, sur les ganglions d'enfants ayant été au contact de tuberculeux, mais non allergiques, et décédés de maladies autre que la tuberculose, une étude bactériologique et histologique des plus intéressantes à faire. Mais nous n'avons pas à parler de cela ici.

CHAPITRE XI

DATE D'APPARITION DES LÉSIONS DE REINFECTION

PRÉAMBULE A L'ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DES RÉINFECTIONS. —
COMMENT CONNAÎTRE LA DATE D'APPARITION DES RÉINFECTIONS. — LA MÉTHODE RADIOLOGIQUE : SES DÉFAILLANCES.
— LA MÉTHODE ANATOMO-PATHOLOGIQUE : SES LACUNES.

Les chapitres précédents ont été consacrés à une étude *analytique* des réinfections latentes. Il fallait d'abord montrer que ces réinfections existent, puis apprendre à les distinguer des lésions de primo-infection, décrire leurs caractères microscopiques, montrer comment leur aspect varie selon le siège, enfin étudier leur virulence : ainsi, droit de cité était donné à une catégorie de lésions aussi sûrement tuberculeuses et aussi autonomes, que le chancre d'inoculation, ou que les entités anatomiques de la phthisie.

Mais une étude complète des réinfections latentes ne saurait en rester là. Car moins que dans toute autre maladie, le point de vue en tuberculose n'a le droit d'être purement morphologique. Que sait-on sur l'infection tuberculeuse d'un sujet lorsqu'on connaît avec la plus grande précision la structure de *toutes* les lésions qu'il présente ? Bien peu de chose assurément : en tout cas, ni l'étiologie exacte de son infection (dose infectante, date de la contamination, origine exogène ou endogène des bacilles, voie de pénétration), ni le pronostic ultérieur, points sur lesquels la science morphologique la plus précise ne projette que de bien faibles lueurs. Car c'est justement l'un des grands paradoxes de la tuberculose que cette étonnante richesse et précision de sa base morpholo-

gique — n'est-elle pas l'une des plus anciennement connues et l'une des mieux fouillées de toute la pathologie — et en même temps, son incapacité notoire de renseigner avec précision sur le cheminement d'ensemble de l'infection tuberculeuse. Elle en marque fidèlement les jalons, mais laisse entre les jalons un vide béant. Et c'est ce qui explique sans doute le grand développement des études expérimentales en matière de tuberculose.

Toute étude morphologique de tuberculose réclame donc d'indispensables compléments. Elle les réclame à quatre points de vue, qui doivent être continuellement présents à l'esprit :

D'abord, une lésion tuberculeuse donnée a toutes chances de ne pas résumer à elle seule toute l'infection tuberculeuse en cause. Il faut donc situer la lésion par rapport au *déroulement général* de l'infection.

Ensuite, toute lésion tuberculeuse, sauf la première, peut être théoriquement due soit à des bacilles déjà présents dans l'organisme, soit à de nouveaux bacilles venus du dehors. Il faut donc situer la lésion par rapport aux *origines possibles* de l'infection.

Troisièmement, une lésion tuberculeuse retentit habituellement sur la sensibilité tuberculinique de son porteur, et modifie son comportement devant des épisodes tuberculeux ultérieurs. Il faut donc situer la lésion par rapport aux *réactions spécifiques* produites par l'infection.

Enfin, une lésion tuberculeuse peut appartenir ou bien au domaine de la tuberculose latente, ou bien à celui de la maladie tuberculeuse, ou bien se placer aux confins des deux. Il faut donc situer la lésion par rapport à la *gravité possible* de l'infection.

Tels sont les quatre points de vue que l'on ne saurait négliger lorsqu'on parle de tuberculose. Sans eux, la connaissance acquise n'est jamais que fragmentaire et imparfaite, créant même quelquefois plus d'incertitudes qu'elle n'apporte de clartés. Ce sont là, en quelque sorte, les quatre coordonnées d'une lésion tuberculeuse.

C'est donc un quadruple problème qui reste à résoudre à propos des réinfection latentes.

1° A quel moment surviennent-elles ? Leur définition les situe déjà après la primo-infection : mais après la primo-

infection, cela représente en moyenne les $\frac{3}{4}$ de la vie. Il faut donc préciser.

2° Sont-elles dues aux bacilles de la primo-infection ou à de nouveaux bacilles venus du dehors — sont-elles d'origine exogène ou endogène ? Ce problème est grandement sous la dépendance du précédent, puisque l'origine endogène des réinfections est d'autant plus vraisemblable qu'elles surviennent plus tôt.

3° Quel est leur retentissement sur la sensibilité tuberculinique et sur l'immunité antituberculeuse des sujets ? Problème qui sera envisagé dans le chapitre expérimental.

4° Enfin, quel sont les rapports des réinfections latentes avec la tuberculose évolutive ? Est-ce qu'ils la précèdent, la facilitent, la reculent, l'empêchent, ou est-ce qu'ils sont sans rapports avec elle ? Problème capital qui sera abordé en dernier.

LA DATE D'APPARITION DES REINFECTIONS

Il y a une manière sûre de connaître cette date. C'est de faire l'autopsie d'un très grand nombre de sujets de tous âges non décédés de phthisie, et de déterminer pour chaque classe d'âge la fréquence et le nombre des réinfections. D'un pareil bilan, à condition qu'il porte sur un nombre élevé de cas et qu'il soit pratiqué avec une méthode précise, ressortirait avec évidence la date de la réinfection.

Mais un tel travail n'existe pas encore. Le nôtre ne porte que sur des sujets ayant dépassé 45 ans ; celui de BOEHNE, concernant tous les âges, n'étudie que les cicatrices apicales ; et celui de SCHUERMANN, portant sur des sujets de tous âges et étudiant les réinfections de tous sièges, ne semble pas avoir été réalisé avec la longue et fastidieuse méthode de la palpation du poumon frais tranche par tranche, seule susceptible, avec la radiologie *post mortem*, de montrer la totalité des foyers. Le travail de SCHÜRMANN n'en reste pas moins des plus précieux, puisqu'il renseigne sur la progression des réinfections d'un certain volume ; et avec celui de BOEHNE, il sera longuement étudié par la suite. Mais pour tirer des con-

clusions précises, il faut pouvoir tabler sur des cas sûrement libres de *tout* foyer de réinfection, et non simplement libres de foyers d'un certain volume : et de même faut-il, pour le problème de la répétition des réinfections, connaître dans chaque cas la *totalité* des foyers et non seulement les plus volumineux d'entre eux. C'est dire qu'en toute rigueur, l'anatomie pathologique n'a pas résolu le problème qui nous occupe, bien qu'elle ait apporté à sa solution les importantes contributions qui sont étudiées plus loin.

Mais une autre méthode s'offre à l'esprit : la radiologie. Puisque les foyers de réinfection se calcifient, ils deviennent, peut-on croire, radiologiquement visibles. L'étude systématique de très nombreux clichés ne doit-elle donc pas montrer leur fréquence aux différents âges, et par là, renseigner sur le moment de leur apparition ? Voyons ce qu'il en est.

A. — La méthode radiologique

On peut, dans ce domaine, distinguer deux sortes de travaux radiologiques : les uns, familiarisés avec la notion de réinfection, étudiant la fréquence des réinfections *directement* ; les autres, assimilant pratiquement tout foyer calcifié du poumon à une lésion de primo-infection, ne renseignent que de manière *indirecte* sur la fréquence des réinfections.

a) Parmi les travaux directs figurent ceux de SIMON, de NUESSEL et, avant tout, celui de MAC PHEDRAN et OPIE, que nous n'étudierons qu'en dernier. Voyons d'abord les deux premiers. Ils ne concernent que l'enfant. SIMON décrit dès 1923, chez des enfants allergiques, surveillés radioscopiquement après une primo-infection un peu « difficile », l'apparition de petits foyers apicaux. Ces foyers sont le plus souvent du volume d'un grain de mil, parfois plus gros, généralement multiples, disséminés ou groupés ; ils sont plus fréquents à droite qu'à gauche. Leur apparition se fait à bas bruit, sans aucun symptôme. SIMON les attribue à un essaimage hémotogène précoce succédant de peu à la primo-infection. NUESSEL, qui a également étudié ces foyers, leur attribue une origine analogue.

Ces foyers de SIMON ont connu en Europe Centrale une fortune considérable. Certains auteurs — SIMON, REDEKER, HUEB-

SCHMANN — n'ont-ils pas été jusqu'à penser que presque tous les foyers calcifiés du sommet, observés à l'autopsie d'adultes ou de vieillards, remontent à l'enfance et ne représentent que des foyers de SIMON tardivement découverts ? — L'existence de ces foyers est indiscutable. Mais voyons leur fréquence et leur signification véritable.

Leur *fréquence* est extrêmement petite. Sur 2.610 enfants allergiques examinés en 1927 et 1928, SIMON observe ces foyers 75 fois, soit dans 2,85 % des cas. NUESSEL, sur 2.355 enfants, observe les foyers apicaux 45 fois, soit dans 1,9 % des cas. Il est vrai que certains foyers de SIMON doivent être radiologiquement invisibles, comme il sera montré dans un instant pour les foyers calcifiés en général. Mais même en tenant largement compte de cette cause d'erreur, on reste tellement loin des taux habituels de lésions apicales calcifiées de l'adulte (de 20 à 60 % des cas selon ce que l'on appelle sommet), que l'on se demande comment des esprits avertis ont pu faire remonter tous les foyers de l'adulte à l'enfance. Quelques-uns lui reviennent, mais c'est une bien petite minorité.

D'autre part, chez ses 75 enfants avec foyers apicaux, SIMON observe 27 fois des *localisations tuberculeuses extrapulmonaires* (surtout osseuses, cutanées, ganglionnaires et oculaires). NUESSEL, sur ses 45 cas, en voit 6 fois. Dans un nombre de cas non négligeable, il s'agit donc de tuberculoses plus ou moins évolutives, et non de l'infection latente habituelle.

Ainsi, la recherche radiologique directe des réinfections, pratiquée chez l'enfant, montre bien qu'un certain nombre de réinfections peuvent apparaître en bas âge, mais montre aussi qu'il ne s'agit là que d'une petite minorité de cas. Et ces lésions pulmonaires sont quelquefois les témoins d'essais magiques nullement bénins.

Restent les travaux d'OPIE et MAC PHEDRAN. Travaux fondamentaux sur lesquels nous aurons à revenir en étudiant les relations entre réinfections latentes et phtisie. Dans le premier travail, MAC PHEDRAN et OPIE étudient la progression des réactions tuberculiniques, des foyers latents et de la phtisie chez les sujets exposés à la *contagion familiale*. Pour les foyers *apicaux*, auxquels nous nous limitons ici, la progression est la suivante : 0 % entre 0-10 ans, 2 % entre 10 et 14, 16,6 % entre 15 et 19, 15 % entre 20 et 29, 12,1 % entre 30 et 39, 13,2 % entre 40 et 49, 23,7 % entre 50 et 59, et 26,5 % au-dessus de 60 ans. — La progression, bien que curieusement irrégulière, est frappante, surtout aux âges avancés. Mais ces pourcentages n'ont aucune valeur absolue, car ils semblent calculés sur le total des sujets venus consulter au dispensaire, et englobent donc de *nombreux phtisiques*.

Dans le deuxième travail, OPIE, MAC PHEDRAN et PUTNAM établissent entre autre la fréquence des phthisies et des réinfections latentes en fonction de la *durée d'exposition*. On apprend ainsi que chez des sujets sortis de l'enfance (les âges vont de 15 à 72 ans), le nombre de foyers de réinfection latente (foyers apicaux seuls) est de 16,8 % après moins d'un an d'exposition, 28 % après 2-3 ans, 28,8 % après 4-5 ans, 19,9 % après 6-7 ans, 25,9 % après 8-9 ans, 45 % après 10-14 ans d'exposition. La progression du nombre des foyers avec la durée d'exposition — et par là, dans une certaine mesure, avec l'âge — apparaît clairement, bien qu'ici encore irrégulièrement.

b) Les *travaux indirects* sont en bien plus grand nombre. Il s'agit de recherches entreprises pour déterminer, sur de grandes séries de clichés, la fréquence du chancre d'inoculation. Ces recherches parlent-elles souvent de « *chancres multiples* » ? Etant donnée l'unicité habituelle du chancre d'inoculation, la plus grande partie de ces « *chancres multiples* » représenteraient en fait des réinfections. Et y a-t-il, pour certaines classes d'âge, une augmentation nette de ces cas avec calcifications multiples par rapport aux âges précédents ? Nous serions ainsi renseignés sur le moment d'apparition des réinfections.

Examinés à ce point de vue, les travaux en question sont des plus décevants. Chez l'enfant, ils ne mentionnent jamais une progression des cas avec « *chancres multiples* » d'une classe d'âge à l'autre. Bien plus, *le nombre de cas où un chancre même unique a pu être mis en évidence chez des enfants ALLERGIQUES est étonnamment bas*. SIMON ne le trouve que dans 9 % des cas, GRASS dans 13,91 %, REDEKER chez les garçons dans 10,2 %, et chez les filles dans 7,9 % des cas ; KNUESLI, sur 2.740 enfants allergiques, dans 19 % des cas, dont le 1/4 avec foyers multiples. NUESSEL, chez 1.980 enfants, n'aperçoit le chancre que 300 fois (15,2 %), BAER, chez 490 enfants, dans 13,2 % et HARTMANN, chez 3.202 enfants, dans 9,2 % des cas.

Chez l'adulte, bon nombre de travaux ne sont guère plus encourageants. WUCHERPFENNIG n'observe le complexe primaire que 444 fois sur 4.431 clichés (soit dans 10 % des cas, dont 20 % avec chancres multiples). BALLIN ne peut rassembler sur 2.500 clichés, que 140 cas positifs, soit 5,6 % (dont 22 % avec chancres multiples), WIESE trouve sur 2.649 cas 185 chancres, soit 7 %, A. DUFOURT et J. BRUN, sur 800 cas, 77 cas, soit 9,6 % (dont 9 multiples). Trois auteurs seulement fournissent des chiffres un peu moins surprenants : FARRELL, qui observe sur 675 adultes sans tuberculose clinique (nous laisserons ici de côté les autres),

324 cas avec calcifications pulmonaires, soit 48 % ; Gertrude LUEDERS, qui observe chez 1.190 adultes des images pulmonaires calcifiées dans 20,9 % des cas, dont les 4/5^e avec 4 foyers ou davantage; enfin RIBADEAU-DUMAS et PERROCHON, qui, chez 100 adultes non tuberculeux, aperçoivent le chancre 65 fois (32 fois multiple). Mais aucun de ces travaux ne fournit la moindre indication sur la progression des « chancres multiples », c'est-à-dire des réinfections, avec l'âge.

Un seul travail fait exception, celui d'ICKERT. Cet auteur étudie par la radioscopie 1.336 adultes, dont 779 — soit 58,3 % — montrent des calcifications. Dans plus de 1/4 de ces cas (28 %), les calcifications sont multiples : elles le sont dans 23 % des cas positifs entre 14 et 20 ans ; 34 % entre 21 et 30 ans ; mais 30 % entre 31 et 40 ans, 26 % entre 41 et 50 ans et seulement 22 % entre 51 et 60 ans. Il y a donc une forte progression des calcifications entre 21 et 30 ans, mais les choses s'arrêtent là : il y a même, pour les âges plus avancés, une régression des plus curieuses. D'autre part, le *siège* des images observées par ICKERT est non moins déconcertant. En divisant les champs pulmonaires en territoire supérieur (jusqu'à l'arc antérieur de la deuxième côte), moyen (de l'arc antérieur de la deuxième à celui de la cinquième) et inférieur, ICKERT trouve 16 % de ses foyers dans le territoire supérieur, 58 % dans le territoire moyen et 26 % dans le territoire inférieur.

Tous ces travaux sont en désaccord total avec les enseignements fournis par l'anatomie pathologique. En laissant de côté la progression des calcifications avec l'âge, point qui est justement à éclaircir ici, on constate qu'aux 10 à 50 % de chancres radiologiquement visibles s'opposent 70 à 95 % de chancres anatomiquement démontrables; et à la prédominance radiologique des localisations inférieures s'oppose la prédominance anatomique des localisations supérieures. Il doit donc y avoir de grosses causes d'erreur dans l'interprétation radiologique des calcifications, causes d'erreur qui, contrairement à ce que l'on pourrait penser, diminuent le nombre de foyers visibles au lieu de l'augmenter. Il y a vraisemblablement une question de technique radiologique, une question aussi d'interprétation personnelle, mais le désaccord est trop profond pour pouvoir entièrement s'expliquer ainsi, et il apparaît avec évidence que même sur des clichés irréprochablement pris et correctement lus, *nombre de foyers calcifiés sont absents*.

L'une des raisons de cette absence a été clairement établie par MM. AMEUILLE et LE MELLETIER. Ces auteurs montrent qu'avec l'incidence sagittale habituelle des rayons X, employée pour l'établissement des clichés standard, une importante fraction du parenchyme pulmonaire (régions rétrocar-

diague et rétrohépatique) reste masquée par des viscères opaques et n'apparaît pas sur les clichés. Par la prise de radiographies en position transverse et surtout oblique, on peut diminuer de manière appréciable la portion de parenchyme rétrocardiaque et rétrohépatique inaccessible aux rayons X, mais on ne peut la supprimer complètement : ici et là persistent d'importants « angles morts » qui restent invisibles quelle que soit l'incidence des rayons. La remarquable acquisition récente de la tomographie n'en supprime pas la totalité.

Dans un travail ultérieur, M. AMEUILLE avec El. et Ch. KUDELSKI, établissent que les foyers de tuberculose abortive se rencontrent *anatomiquement* dans près de 100 % des cas (autopsies de l'Hospice Debrousse), alors que *radiologiquement*, ces foyers, recherchés dans un milieu comparable (vieillards des hospices de Bicêtre et de Paul-Brousse) ne s'observent que dans 26 % des cas. Aussi les auteurs affirment-ils nettement la non visibilité d'un grand nombre de foyers tuberculeux du poumon. « Le plus souvent, écrivent M. AMEUILLE et ses collaborateurs, les lésions abortives échappent même à l'examen radiologique. Les statistiques radiologiques ne donnent qu'une idée relative de leur fréquence aux différents âges, mais aucune idée de leur fréquence absolue qui doit être considérable. »

C'est ce que vient démontrer de manière quasi expérimentale un travail très important dû à BEUTEL. Cet auteur pratique, chez 70 sujets, des radiographies pulmonaires avant la mort, puis après la mort (les poumons ayant été retirés de la cage thoracique) : d'autre part, il recherche anatomiquement les foyers calcifiés présents dans les poumons. Les résultats de ces recherches sont péremptoirs : *alors que tous les foyers calcifiés sont visibles sur les radiographies post-mortem, un grand nombre d'entre eux sont invisibles sur les clichés pris in vivo*. Mais analysons en entier ce travail remarquable, qui renseigne sur bien des points : visibilité des foyers intrapulmonaires, visibilité des foyers ganglionnaires du médiastin, fréquence des réinfections, caractères radiologiques distinctifs des foyers pulmonaires et ganglionnaires.

1° VISIBILITÉ DES FOYERS INTRAPULMONAIRES. — Anatomiquement (et sur les clichés post-mortem), il y a un total de 181 foyers : sur les clichés in vivo, on en voit 112, soit 62 %. De

111 foyers droits, 71 sont visibles (64 %), de 70 foyers gauches, 41 (58 %). *Il y a donc disparition radiologique de plus de 1/3 des foyers.* 116 de ces foyers siègent au sommet et dans le champ supérieur (dont 76 invisibles); 34 dans le champ moyen (dont 18 invisibles) et 31 dans le champ inférieur (dont 18 invisibles). *Il y a donc une énorme prédominance de foyers supérieurs.* Le taux de foyers invisibles est à peu près le même dans les trois champs et des deux côtés.

2° VISIBILITÉ DES FOYERS GANGLIONNAIRES DU MÉDIASTIN. — Il en existe 118 : 49, soit 42 % seulement en sont visibles. De ces foyers 83 sont à droite, dont 33 (40 %) visibles ; 35 à gauche, dont 16 (46 %) visibles. En répartissant ces foyers suivant les groupes ganglionnaires atteints, on voit que 24 sont paratrachéaux et trachéo-bronchiques supérieurs (dont 11 visibles), 27 sont du groupe de la bifurcation (dont 8 visibles), et 67 hilaires, dont 30 visibles — le taux de non-visibilité étant, pour tous ces groupes, à peu près le même à droite et à gauche. *On voit donc que plus de la moitié des foyers ganglionnaires disparaît sur les clichés,* et que cette disparition, à peu près la même et déjà très importante pour les foyers hilaires et trachéo-bronchiques supérieurs, est presque totale pour les foyers du groupe de la bifurcation.

3° FRÉQUENCE DES RÉINFECTIONS. — Sur 181 foyers intrapulmonaires, 61 sont des chancres d'inoculation (trouvés chez 70 malades, donc dans 87 % des cas !), 24 des foyers de ganglions intrapulmonaires (satellites du chancre), 4 des foyers de ganglions sous-pleuraux : *les 93 foyers restants sont des réinfections* (dont 63 visibles, soit les 2/3). *On voit donc l'énorme fréquence des réinfections : elles représentent plus de la moitié du total des calcifications intrapulmonaires.* Leur visibilité est à peu près la même que celle des autres foyers. Il est profondément regrettable que l'auteur n'indique ni le nombre, ni l'âge des sujets porteurs de ces 93 réinfections : la solution de notre problème en serait grandement avancée, étant donné la précision de la méthode mise en œuvre.

4° CARACTÈRES RADIOLOGIQUES DISTINCTIFS DES FOYERS PULMONAIRES ET GANGLIONNAIRES. — Le chancre d'inoculation est très opaque, souvent arrondi ou ovalaire, plus rarement polyédrique, habituellement très homogène, toujours bien limité, comme tracé à l'emporte-pièce. Les réinfections peuvent être absolument semblables au chancre, mais sont quelquefois plus irrégulièrement polyédriques et peu homogènes. Elles peuvent être très petites. Les foyers ganglionnaires médiastinaux (part ganglionnaire du complexe primaire) sont plus volumineux que le chancre, souvent moins opaques, très irréguliers (mûrifformes, stratifiés, en grumeaux).

Ainsi les recherches de MM. AMEUILLE, KUDELSKI et LE MELLETIER, d'autre part le travail de BEUTEL, établissent de

manière concordante que *bon nombre de foyers calcifiés du poumon passent habituellement inaperçus*. Leur non visibilité peut tenir au siège des foyers, à leur petitesse, à leur teneur en chaux, ainsi qu'à l'état du parenchyme avoisinant : on ne peut donc prévoir, pour tous les cas, un taux fixe de foyers invisibles.

Il apparaît ainsi clairement que la méthode radiologique est incapable de renseigner avec précision sur la fréquence des réinfections et sur l'âge exact de leur apparition. Elle peut donner de précieuses approximations, comme on en trouve dans les travaux d'OPIE et de MAC PHEDRAN, mais non la réalité entière. — Il faut donc s'adresser à l'anatomie pathologique.

B. — La méthode anatomo-pathologique

Nous avons déjà dit plus haut qu'il n'existait aucun travail d'ensemble étudiant les réinfections à tous les âges avec une technique suffisamment précise (radiologie *post-mortem*, ou palpation prolongée du poumon non fixé, coupé en tranches très minces). Il sera donc nécessaire de se contenter d'approximations.

Nous ne ferons pas de considérations numériques à propos de notre travail, puisqu'il ne concerne guère que des sujets ayant dépassé la cinquantaine.

Le travail de BOEHNE, portant sur des sujets de tous âges, est consacré aux seules cicatrices de l'extrême sommet. Nous avons déjà donné (page 99) ses résultats. Résumons-les : les sommets de 600 sujets de tous âges sont examinés : jusqu'à l'âge de 20 ans il n'y a pas une seule cicatrice apicale ; de 21 à 30 ans, il y en a dans 1,6 % des cas ; de 31 à 40, dans 16 % ; de 41 à 50, dans 52 % ; de 51 à 60, dans 58 % ; de 61 à 70, dans 68 % ; et au-dessus, dans 70 à 93 % des cas. La progression avec l'âge est donc absolument frappante. Sans doute BOEHNE admet-il que la majeure partie de ces cicatrices n'est pas tuberculeuse ; et pour notre part, nous avons montré au chapitre VII que seules les cicatrices apicales avec nécrose histologique peuvent raisonnablement être attribuées à la tuberculose, soit à peu près la moitié des cas. Mais la progression de ces cas est la même que celle de tous les cas en général. C'est donc surtout à l'âge adulte qu'apparaissent les réinfections de l'extrême sommet, et elles peuvent se produire jusque dans la vieillesse.

C'est dans le travail de SCHÜRMANN que se trouvent les plus importantes constatations sur la fréquence de *toutes* les réinfections selon l'âge.

Le nombre de cas étudié est de 1.000.

TABLEAU XV

La progression des foyers d'après SCHÜRMANN.

Ages	0-5	6-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	71-80	81-96	Total
Nombre de sujets	76	44	62	95	125	179	203	168	48	1.000
Foyers « vieux-casés us ».....			1	4	8	11	25	13	7	69
Crétacés.....				2	5	2	6	5		20
Pierreux.....				3	6	10	7	11		37
Mixtes.....				2	4	3	12	10	2	33
Total de foyers.			1	11	23	26	50	39	9	159
%.....			1,6 %	11,6 %	18,4 %	14,5 %	24,6 %	23,2 %	18,7 %	15,9 %

Nous avons déjà fait, au chapitre IX, les réserves nécessaires quant à la valeur absolue de ces chiffres, qui sont vraisemblablement très en deçà de la réalité. Mais d'une classe d'âge à l'autre, leur valeur comparative reste entière : et les renseignements qu'ils fournissent sont des plus importants. *La progression des réinfections avec l'âge est évidente.* Les lésions sont extrêmement rares avant 30 ans (1,6 % des cas), puis elles progressent assez rapidement jusqu'à l'âge de 60 ans (taux maximum de 24,6 %), pour présenter ensuite une petite régression (18,7 % entre 81 et 96 ans). Cette ré-

gression dans le grand âge est due soit au hasard de la statistique, soit plus vraisemblablement à la résorption d'un certain nombre de foyers, possibilité bien connue pour les foyers même calcifiés de la primo-infection (voir page 24).

Ce qui est particulièrement frappant dans ce tableau, c'est l'absence presque complète de réinfections avant l'âge de 30 ans. Mais il faut remarquer que c'est peut-être pour ces classes d'âge que les erreurs résultant d'une technique insuffisamment fine sont les plus grandes. Avant 30 ans, les lésions de réinfection les plus fréquentes sont en effet celles des poussées hématogènes torpides de l'enfance et de la seconde enfance, si bien mises en évidence par BRAEUNING et REDEKER. Il s'agit de lésions miliaires disséminées, guérissant ou bien complètement sans laisser de traces calcifiées, ou bien n'en laissant que d'extrêmement petites. D'aussi minuscules grains de chaux sont très difficiles à mettre en évidence : la radiologie sur le vivant ne les montre souvent pas, et quant à la palpation même prolongée du poumon frais, elle rencontre là des cas placés à l'extrême limite de ce qu'il est raisonnablement possible de lui demander. Notre cas 60 (page 128), avec ses neuf minuscules petits granules calcifiés de 1 mm. de diamètre environ, représente un exemple typique de ces calcifications résiduelles de poussées hématogènes vraisemblablement précoces. Dans l'observation citée, elles étaient encore accessibles à la palpation : mais il s'en fallait de peu qu'elles ne le fussent plus. Il ne faudrait d'ailleurs pas penser que la palpation, à condition d'être suffisamment minutieuse, représente une méthode sans défaillances, permettant toujours de dire avec autorité oui ou non. Nous avons déjà insisté sur ce point. La sensation du palper peut être hésitante comme les autres ; un minuscule grain de chaux, surtout s'il est placé dans une induration tissulaire, peut subitement apparaître sous les doigts, échapper aussitôt pour ne plus être trouvé, ou ne donner, en repaissant, qu'une sensation beaucoup plus émoussée, lassant pour ainsi dire par ses éclipses successives la patience du palper. On pourrait larder de coups de scalpel ces fragments de tissu suspects, mais on n'en sortirait au meilleur cas qu'un grain de chaux inutilisable histologiquement et bactériologiquement ; on pourrait les couper en série, mais ce serait trop souvent un immense effort pour rien : aussi, de guerre

lasse, s'abstient-on, s'imaginant avoir été le jouet d'une sorte d'hallucination du palper. Nous avons conscience d'avoir rencontré des cas semblables plusieurs fois : or, parmi les lésions « infrapalpables » ainsi négligées, figurent justement en première place les séquelles des poussées hémato-gènes du jeune âge. — C'est de cette manière que doit s'expliquer en partie l'absence presque totale de réinfections avant 30 ans dans la statistique de SCHÜRMANN. Mais remarquons bien que les poussées hémato-gènes dont nous parlons ne surviennent que dans un assez petit nombre de cas : et la cause d'erreur signalée, certes indiscutable, ne concerne que ce petit nombre de cas.

Il apparaît donc clairement que le plus grand nombre de réinfections, apicales ou non apicales, ne se produit qu'à l'âge adulte. La meilleure démonstration en est, avec l'ascension régulière du nombre de sujets montrant des lésions calcifiées, la fréquence de lésions *caséuses*, donc récentes, observées jusqu'à un âge avancé. Ces lésions caséuses sont la démonstration directe et tangible de la survenue récente des réinfections. On les observe avec une fréquence vraiment considérable chez les personnes âgées. Dans la statistique de SCHÜRMANN, les sujets avec réinfections caséuses représentent, par rapport à la totalité des sujets avec réinfections : entre 31 et 40 ans, 36 % ; entre 41 et 50 ans, 35 % ; entre 51 et 60 ans, 42 % ; de 61 à 70 ans, 50 %, et entre 71 et 80 ans, 33 %. Dans notre travail, plus riche en petites réinfections calcifiées que celui de SCHÜRMANN, les cas avec lésions caséuses représentent encore 18 % du total. On voit donc combien souvent on surprend sur le vif, chez des sujets âgés, les stades précoces de la réinfection. Manifestement, ni l'âge ni les infections tuberculeuses antérieures n'évitent à ces sujets de nouveaux épisodes bacillaires.

D'ailleurs, une petite restriction s'impose. Nous avons longuement montré au chapitre III que la cicatrisation des lésions tuberculeuses se ralentit considérablement avec l'âge : en quoi la tuberculose ne fait que suivre une loi générale, celle du ralentissement de toutes les cicatrisations et d'un grand nombre de phénomènes biologiques avec l'âge. S'il en est ainsi, il est évident que toutes les lésions caséuses observées dans le grand âge ne sont pas nécessairement d'apparition récente : certaines d'entre elles peuvent remonter à

assez longtemps et s'être, du fait de l'âge de leur porteur, fixées, presque momifiées à un stade histologique jeune. Il y a là, pour l'appréciation des lésions caséuses du grand âge, une cause d'erreur qui devait être signalée : mais si elle peut avancer de quelques mois, voire de quelques années, la date réelle de leur apparition, elle ne change rien à la tendance générale des faits, qui montre à l'évidence que les réinfections se produisent surtout à l'âge adulte, et peuvent même se produire jusqu'à un âge fort avancé.

Si l'on jette maintenant un coup d'œil d'ensemble sur les renseignements obtenus, on peut tirer les conclusions suivantes :

Pour la totalité des réinfections, et surtout les plus petites d'entre elles, la détermination de la date d'apparition n'a pas encore été faite avec une méthode suffisamment précise (palpation minutieuse du poumon frais tranche par tranche, ou radiologie *post-mortem*), appliquée à un nombre suffisamment élevé de sujets de tout âge.

Il est cependant indubitable que certaines lésions de réinfection peuvent apparaître dès l'enfance. Il ne s'agit que d'une petite minorité de cas.

Il est non moins certain que le nombre de lésions de réinfections augmente constamment avec l'âge. Entre 30 et 50 ans, la progression semble particulièrement importante. Plus tard, l'apparition de nouveaux foyers reste possible. *C'est donc sur toute la vie que s'échelonnent les épisodes de la réinfection.*

CHAPITRE XII

ORIGINE ENDOGENE OU EXOGENE DES REINFECTIONS LES FAITS BACTERIOLOGIQUES

PRÉAMBULE. — IMPORTANCE DE LA STÉRILISATION DES LÉSIONS
TUBERCULEUSES. — LES BACILLES DANS LES GANGLIONS
SAINS : LEUR ORIGINE ; LEUR RÔLE POSSIBLE.

Nous voici maintenant au point crucial du problème des réinfections. Essayons de l'aborder sans parti pris ; sans accepter *a priori* les idées régnantes, mais sans en prendre systématiquement le contre-pied. Les idées régnantes sont d'ailleurs, à ce sujet, d'une grande simplicité. Presque tous les médecins et la grande majorité des phtisiologues pensent que les lésions tuberculeuses de l'adulte sont dues aux bacilles inhalés (ou ingérés) lors de la primo-infection. Toute réinfection de l'adulte serait donc pratiquement d'origine endogène. Et l'ascension actuelle de l'âge moyen de la primo-infection (SCHEEL, HEIMBECK, WALLGREN, COURCOUX et ALIBERT, TROISIER, Etienne BERNARD), diminuant l'écart entre la primo-infection et la tuberculose de l'adulte, rendrait l'origine endogène encore plus vraisemblable. La contagion ne jouerait chez l'adulte qu'un rôle des plus restreints.

On peut essayer d'élucider ce problème à l'aide de plusieurs ordres de faits : faits bactériologiques, anatomo-pathologiques, expérimentaux et aussi épidémiologiques. Tous n'ont pas la même valeur. Les arguments bactériologiques, montrant dans l'organisme la présence ou l'absence de bacilles susceptibles de redonner des lésions, sont de beaucoup

les plus importants ; les arguments anatomo-pathologiques, indiquant la réviviscence d'anciennes lésions tuberculeuses, le sont déjà un peu moins ; les arguments expérimentaux, étudiant les modalités de la surinfection chez l'animal, ont une portée primordiale en raison de leur précision, mais ne peuvent être appliqués à la pathologie humaine qu'avec les plus grandes précautions ; quant aux arguments épidémiologiques, montrant la fréquence ou la rareté des réinfections chez les adultes exposés à la contagion, ils auraient une importance des plus considérables si la totalité des réinfections, et non seulement les plus sévères d'entre elles, avaient une traduction radiologique ou au moins tuberculinique, ce qui est peut-être le cas, mais n'a pas encore été démontré avec une netteté suffisante. Aussi, dans ce travail, sera-t-il surtout tenu compte des faits d'ordre bactériologique, anatomo-pathologique et expérimental, les deux premiers groupes ayant fait l'objet de recherches personnelles.

LES FAITS BACTERIOLOGIQUES

Pour que les lésions de réinfection puissent être d'origine endogène, il faut que l'organisme héberge quelque part des bacilles. Le fond du problème est donc ceci : les lésions de primo-infection restent-elles assez longtemps virulentes pour que leurs bacilles puissent être rendus responsables des premières lésions de réinfection ? Et ces lésions le restent-elles assez longtemps à leur tour, pour pouvoir donner de nouvelles lésions de réinfection ? Tel est le premier aspect du problème.

a) La stérilisation des lésions tuberculeuses

Le chapitre X nous a déjà fourni la réponse. Les lésions tuberculeuses latentes se stérilisent. Elles se stérilisent, qu'elles soient de primo-infection ou de réinfection, et assez rapidement, puisque la moitié des lésions est déjà stérile au stade caséeux et que les $\frac{4}{5}$ des lésions le seront au stade calcifié. Le temps qu'il faut pour obtenir cette stérilisation

totale ne peut être indiqué avec précision, d'autant plus qu'il semble augmenter graduellement avec l'âge, mais en moyenne, il ne saurait être que de peu d'années, 3, 4 ou 5, guère davantage, souvent bien moins. Une réinfection ne peut donc se développer aux dépens d'une lésion de primo-infection que dans deux circonstances : ou bien, aux dépens d'une primo-infection même très ancienne restée par hasard virulente — éventualité qui ne peut se produire que dans un petit nombre de cas, moins de $1/5$ —, ou bien, aux dépens d'une primo-infection assez récente. C'est dire que l'origine endogène, comprise au sens habituel du mot — développement de la lésion par l'action des bacilles de la primo-infection — ne peut être envisagée que pour les réinfections du bas-âge, les foyers de Simon par exemple. Mais pour la généralité des cas, ceux où la primo-infection survient avant 15 ans et la réinfection entre 30 et 50, l'origine endogène *strictu sensu* est formellement à rejeter.

Est-ce qu'au moins les bacilles d'une première lésion de réinfection peuvent être la cause d'éventuelles lésions ultérieures ? Le problème est exactement le même que précédemment. Si les réinfections surviennent à quelques mois ou très peu d'années, d'intervalle, la chose est possible. Sinon, c'est à une nouvelle pénétration bacillaire exogène que la lésion doit être attribuée. Et ces réinfections-là, d'origine encore exogène, sont vraisemblablement les plus fréquentes. Car n'oublions pas que les nodules de réinfection retrouvés dans le poumon ne sont guère nombreux ; même après 60 ans on n'en observe qu'un, 2, 3, ou 4, assez rarement davantage : l'apparition de ces lésions s'espace sur 30 ou 40 ans : c'est dire que, le plus souvent, la stérilisation d'une première lésion devait être achevée bien avant l'apparition des lésions ultérieures.

Qu'il s'agisse donc des rapports entre primo-infection et réinfections, ou des rapports entre réinfection initiale ou réinfections ultérieures, les vestiges pulmonaires de ces épisodes ne sont pas assez nombreux pour qu'on puisse les croire reliés entre eux par une continuité de germe. L'interprétation séduisante qui voudrait voir dans toute lésion tuberculeuse une sorte de « repiquage » spontané de la précédente, ne peut être retenue. Les faits bactériologiques le montrent à l'évidence, il n'y a pas continuité dans l'infection tu-

berculeuse occulte de l'homme, il y a discontinuité : il y a une série d'épisodes tuberculeux qui peuvent très bien donner naissance les uns aux autres, mais qui, plus souvent, commencent, évoluent et se terminent pour leur propre compte, s'enchevêtrant certes souvent dans le temps, mais nettement autonomes de par le bacille tuberculeux responsable.

Jusqu'ici il n'a pas été tenu compte d'une donnée bactériologique importante : *la présence de bacilles tuberculeux dans les ganglions trachéo-bronchiques macroscopiquement sains de nombreux sujets adultes*. Une question vient tout naturellement à l'esprit : n'y a-t-il pas là une source possible de lésions pulmonaires de réinfection endogène ? Mais pour résoudre complètement ce problème, il importe d'abord de savoir d'où viennent ces bacilles. Leur rôle pathogène sera étudié ultérieurement.

b) Origine des bacilles rencontrés dans les ganglions macroscopiquement sains

Leur existence a été longuement signalée au chapitre X. Chez les enfants primo-infectés étudiés par EASTWOOD, F. GRIFFITH et Stanley GRIFFITH, 25 % des cas présentaient des bacilles tuberculeux dans leurs ganglions sains ; chez les adultes étudiés par OPIE et ARONSON, 25 % ; chez nos adultes, 60 %, nos explorations ayant porté chaque fois sur la totalité du tissu ganglionnaire non calcifié du médiastin. D'où viennent ces bacilles ? S'agit-il des mêmes bacilles que ceux des lésions tuberculeuses, ou s'agit-il au contraire de bacilles distincts, pénétrés dans l'organisme à la faveur de contaminations différentes ? — Il est très difficile de répondre à cette question.

La seconde éventualité serait démontrée de manière formelle et directe si l'on arrivait souvent à isoler chez un même sujet, d'une lésion tuberculeuse encore virulente et de ganglions macroscopiquement sains, deux types de bacilles différents. A notre connaissance, de pareilles observations n'existent pas encore, bien qu'il en existe quelques-unes où deux *lésions tuberculeuses* relevaient de deux types bacillaires différents, humain et bovin.

Par contre, l'isolement habituel, à partir de la lésion tuberculeuse et des ganglions macroscopiquement sains, de deux souches bacillaires du même type — type humain dans nos cas — ne permettent aucune conclusion, puisqu'il n'y a à l'heure actuelle aucun moyen certain de prouver l'identité ou la différence de deux souches bacillaires normalement virulentes, appartenant au même type.

Il faut donc essayer de résoudre le problème de manière indirecte. Une considération très importante s'impose d'emblée : l'état des lésions tuberculeuses concomitantes (ne nous occupons pas pour l'instant de savoir s'il s'agit de primo-infections ou de réinfections). Y a-t-il toujours de semblables lésions dans les organes dont les ganglions virulents sont satellites ; et surtout, ces lésions, de même que les autres éventuellement présentes dans l'organisme, se montrent-elles habituellement virulentes ? S'il en est ainsi, il est raisonnable d'admettre que les bacilles rencontrés dans les ganglions macroscopiquement sains proviennent bien des lésions tuberculeuses.

Nos observations, ainsi que celles de EASTWOOD, F. GRIFFITH et Stanley GRIFFITH, permettent de répondre à ces questions.

Dans le travail des auteurs anglais, on relève tout d'abord, chez des sujets porteurs de lésions tuberculeuses, dont les ganglions *mésentériques* sains avaient été inoculés, deux cas positifs sur un total de 12 inoculations. Dans les deux cas, il y avait ailleurs — au poumon — des lésions caséuses virulentes. Une fois, il est vrai, il y avait absence de lésions intestinales, mais ce fait n'a pas grande importance, étant donné la facilité bien connue avec laquelle le bacille de Koch franchit la muqueuse intestinale sans laisser trace de son passage.

Mais il y a par contre d'importantes discordances pour les ganglions *bronchiques*. Sur les 19 cas étudiés, 5 furent trouvés positifs. Or, une fois seulement, il existait dans le poumon un nodule caséux, et ce nodule se montra déjà stérile. Dans les 4 autres cas, il n'existait aucune lésion dans les poumons : deux fois il n'y avait que des caséifications des ganglions mésentériques — qui étaient encore positives ; une fois, une lésion caséuse de la rate, et une fois, des lésions caséuses des ganglions cervicaux, mésentériques et de la

rate, lésions qui se montrèrent dans les deux cas toutes négatives. Ainsi, 4 fois sur les 5 cas positifs, les ganglions bronchiques macroscopiquement sains étaient virulents en l'absence de toute lésion pulmonaire, *et 2 fois, ils l'étaient alors que les lésions caséuses existant à distance s'étaient déjà stérilisées.*

Les divergences entre l'état des lésions tuberculeuses et des ganglions macroscopiquement sains s'accroissent encore si l'on considère les résultats de notre travail, indiqués au chapitre X. Nous avons obtenu 26 inoculations positives de ganglions médiastinaux macroscopiquement sains. En laissant de côté deux cas insuffisamment explorés quant à l'existence de cicatrices pulmonaires (cas 19 et 20), il reste 24 cas, dont 2 seulement ne montrèrent pas trace de cicatrice tuberculeuse du poumon (l'un d'entre eux, le cas 78, n'en montrait même nulle part ailleurs) ; les 22 autres cas en présentaient. (Remarquons d'ailleurs que sur les 14 cas d'inoculation négative de ganglions médiastinaux macroscopiquement sains, 12 présentaient également des cicatrices tuberculeuses). — Mais si l'on envisage maintenant l'état *bactériologique* de ces cicatrices pulmonaires, on trouve que sur 23 cicatrices étudiées chez 17 sujets, 17, provenant de 12 sujets, se montrèrent négatives, 6 seulement, provenant de 5 sujets, positives. *Ainsi, chez 12 sujets, les ganglions médiastinaux étaient trouvés virulents alors que les lésions tuberculeuses du poumon, elles, s'étaient déjà stérilisées.*

Devant un pareil état de choses, où l'on voit des ganglions virulents coexister très souvent avec des cicatrices devenues stériles, il devient impossible d'admettre que dans tous les cas, les bacilles des ganglions macroscopiquement sains sont les mêmes que ceux responsables des lésions tuberculeuses, que tous deux proviennent d'une infection tuberculeuse commune. Comment pourrait-il en être ainsi ? Il faudrait admettre que là où l'arrivée bacillaire a été suffisamment importante pour produire une lésion caséuse, la stérilisation a pu être totale, tandis que là où ne s'est produit qu'un essaimage microbien très faible, insuffisant pour donner une lésion macroscopique, la stérilisation, infiniment plus facile, n'a pas pu s'effectuer. Il est déraisonnable et contraire à toutes les données expérimentales d'admettre cela. *Dès lors, on doit penser que chez les sujets dont les lésions tubercu-*

leuses se sont stérilisées, les bacilles présents dans les ganglions macroscopiquement sains proviennent de contaminations distinctes de celles responsables des lésions tuberculeuses.

Quant aux bacilles rencontrés dans les ganglions sains en présence de lésions viscérales *encore virulentes*, leur origine peut être diverse. Lorsqu'il s'agit de ganglions en connexion lymphatique *directe* avec la lésion (qui sera alors presque toujours une réinfection, puisque les primo-infections, donnent presque toujours une altération *macroscopique* de ces ganglions), il est rationnel d'admettre que les bacilles des ganglions sont les mêmes que ceux de la lésion. Car il est bien établi que lorsqu'on inocule des bacilles tuberculeux à un animal, ces bacilles pénètrent *toujours*, — qu'il s'agisse de souches très virulentes ou peu virulentes, d'animaux très réceptifs ou très résistants, de primo-infections ou de réinfections — dans les ganglions satellites du lieu d'inoculation, les différences ne portant que sur la date d'apparition et le degré des altérations ganglionnaires.

Lorsqu'il s'agit de ganglions siégeant *très à distance* de la lésion, sans connexion lymphatique directe avec elle, il peut certes encore s'agir des mêmes bacilles essaimés par voie sanguine, ou lymphatique et sanguine (par exemple virulence de ganglions médiastinaux en présence d'un chancre d'inoculation intestinal et en l'absence de toute lésion pulmonaire, comme l'ont observé trois fois EASTWOOD, F. GRIFFITH et Stanley GRIFFITH). Mais l'hypothèse d'une nouvelle contamination est dans ces cas tout aussi défendable, et à moins d'isoler de la lésion et des ganglions deux types de bacilles différents, on ne peut se prononcer en toute certitude.

En définitive, les bacilles rencontrés dans les ganglions macroscopiquement sains n'ont pas toujours la même origine. Lorsque les viscères tributaires sont le siège de lésions tuberculeuses *encore virulentes*, les bacilles des ganglions sont vraisemblablement les mêmes que ceux de la lésion ; lorsque les lésions *encore virulentes* siègent *très à distance* des ganglions, l'origine des bacilles reste indéterminée ; et lorsqu'aucune des lésions tuberculeuses rencontrées dans l'organisme ne se montre plus virulente, les bacilles ganglionnaires proviennent nécessairement de contaminations autres que celles ayant produit les lésions.

c) Bacilles des ganglions macroscopiquement sains et réinfections latentes

Appliquons les faits ainsi mis en évidence à la question des lésions pulmonaires de réinfection.

Il apparaît d'emblée que l'existence de bacilles ganglionnaires ne change pas sensiblement le problème de l'origine de ces lésions. Que les bacilles ganglionnaires puissent, en essaimant, pénétrer dans la circulation lymphatique efférente (tronc broncho-médiastinal) et aller de là par les veines innommée et cave supérieure, le cœur droit et l'artère pulmonaire jusqu'au poumon pour y donner de petites lésions de réinfection, la chose n'est pas douteuse. Mais même en laissant de côté la question de savoir si pareils essaimages sont fréquents, *il faut remarquer qu'ils ne représentent qu'une origine endogène toute relative des réinfections. Car les bacilles qui en sont responsables ne sont plus ceux de la primo-infection.* Ils ne le sont plus, car ces essaimages se passent en majeure partie à un âge où le complexe primaire est déjà stérilisé, et que, comme nous venons de le souligner, les bacilles qui existent alors dans les ganglions sains ne peuvent plus être les mêmes que ceux responsables du complexe primaire, la stérilisation d'une grosse lésion et la persistance de virulence d'une toute petite apparue simultanément étant une hypothèse contraire à toutes les données expérimentales ! C'est donc à des bacilles déjà de réinfection que sont dus, pour peu qu'ils surviennent après la trentaine, de pareils essaimages — et si le fait de l'infestation ganglionnaire préalable plus ou moins prolongée donne aux lésions ainsi produites un caractère de prime abord endogène — la notion d'endogène ne signifiant, au fond, autre chose que « apparu en l'absence de contamination récente » —, il n'en reste pas moins que ce ne sont pas des lésions endogènes au sens habituel du mot, c'est-à-dire développées aux dépens de la lésion de primo-infection. *Ce sont simplement des réinfections d'une variété particulière, réinfections à retardement, dont les bacilles ont rapidement traversé les poumons, séjourné quelque temps dans les ganglions médiastinaux pour n'essaimer que secondairement de manière durable au poumon, réinfesta-*

tions bacillaires dont les effets se prolongent et se sérient dans le temps.

C'est justement sur ce dernier mécanisme de réinfection qu'il importe d'insister en terminant. Car la question des bacilles rencontrés dans les ganglions sains peut paraître singulièrement troublante: comment, s'il s'agit de nouvelles contaminations, ces bacilles pénètrent-ils dans les ganglions sans altérer auparavant les poumons, et pourquoi ne donnent-ils pas de nettes lésions ganglionnaires? Sur le second point, nous nous sommes déjà expliqué: outre que soutenir en toute rigueur l'absence de lésions serait affirmer une chose indémontrable, il est bien vraisemblable que les bacilles en donnent, mais d'extrêmement petites, folliculès minuscules et torpides, siégeant dans un tissu ganglionnaire inerte, et que seul le hasard d'une coupe heureuse permet de déceler. Le terme de ganglion sain n'a donc qu'une signification macroscopique, nous n'avons d'ailleurs cessé de le souligner.

Quant au mode d'arrivée de ces bacilles, c'est évidemment un point fort obscur. Il est bien vraisemblable qu'ils arrivent par le poumon. Le traversent-ils sans donner la moindre lésion? C'est impossible à écarter sûrement, mais peu probable: ils donnent plus vraisemblablement, de minuscules lésions, introuvables de par leur volume exigu et aussi l'énorme quantité de parenchyme qui serait à explorer, lésions rapidement cicatrisées et peut-être souvent résorbées en totalité. L'existence de pareilles atteintes n'a rien d'improbable: déjà au palper, les lésions pulmonaires mises en évidence sont parfois tellement petites qu'on hésite à les identifier. L'hypothèse d'une importante pathologie pulmonaire « infrapalpable » n'a rien d'absurde. Il est possible qu'un proche avenir, apportant de nouvelles méthodes d'investigation microscopique étendue, et diffusant celles qui existent déjà, donne à cette hypothèse un solide fondement. Mais en attendant, quel que soit le mode de passage pulmonaire de ces bacilles, leur arrivée ganglionnaire est un fait certain, et leur caractère de bacilles de réinfestation l'est également.

En définitive, s'il faut résumer les enseignements des faits bactériologiques, on se trouve devant un état de choses assez simple. Il y a des réinfections *peut-être endogènes*: ce sont celles survenant tant que le complexe primaire est virulent, donc celles du jeune âge — et aussi les autres, dans les cas rares de virulence anormalement prolongée du complexe. Il

Il y a des réinfections *sûrement exogènes*: ce sont toutes celles survenant après l'extinction de virulence du complexe primaire, donc celles du plein âge adulte (30 à 50 ans) et de la vieillesse, soit la grande majorité des réinfections. Parmi ces réinfections exogènes, les unes semblent être d'emblée et uniquement pulmonaires (nodules de réinfection pulmonaires sans bacilles dans les ganglions); les autres sont pulmonaires et ganglionnaires (nodules récents avec bacilles dans les ganglions); d'autres encore uniquement ganglionnaires (bacilles des ganglions macroscopiquement sains sans traversée pulmonaire décelable); les dernières enfin d'abord ganglionnaires puis pulmonaires (bacilles des ganglions sains essayant secondairement au poumon). Mais en réalité toutes sont vraisemblablement et pulmonaires et ganglionnaires, les différences apparentes n'étant dues qu'à la difficulté plus ou moins grande à les mettre en évidence ici et là.

Et maintenant que l'origine surtout exogène des réinfections apparaît suffisamment démontrée par des faits personnellement observés, veut-on un argument brutal et massif, d'ordre bactériologique aussi, qui établisse formellement la même chose? Il vient de Grande-Bretagne. On sait combien fréquentes sont dans ce pays les infections à bacille bovin — dues à l'habitude d'ingérer du lait cru, peut-être à d'autres raisons encore. Si on compulse les statistiques britanniques (rassemblées par Stanley GRIFFITH), on s'aperçoit que les *tuberculoses infantiles* à bacille bovin sont extrêmement fréquentes en Grande-Bretagne. On observe, entre 5 et 15 ans, pour les *adénites cervicales*, 53 % de cas à bacille bovin en Angleterre et 62 % en Ecosse; pour le *lupus*, 44 % en Angleterre et 71 % en Ecosse; pour les *ostéo-arthrites*, 19 % et 29 %; pour la méningite, 27 % et 14 % — et avant 5 ans, les pourcentages de cas à bacille bovin sont encore bien plus élevés, dépassant pratiquement pour toutes les localisations ceux des cas à bacille humain. Or, si on recherche dans les mêmes contrées le pourcentage des *tuberculoses PULMONAIRES à bacille bovin — localisation concernant surtout l'adulte* —, on s'aperçoit que les taux sont infiniment plus faibles: de 4,6 % à 8,5 % en Ecosse, et de 0,52 % à 1,6 % en Angleterre. Qu'est-ce que cela veut dire? À côté des enfants tombés malades de leur primo-infection bovine, il y en avait nécessairement, et d'infiniment plus nombreux,

qui n'en étaient devenus que des primo-infectés latents (car si le bacille bovin est en général un peu plus virulent que le bacille humain, cela ne compte pas suffisamment chez l'homme pour qu'il en résulte un plus grand nombre de maladies). Or, si la tuberculose pulmonaire de l'adulte, la tuberculose de réinfection, était d'origine endogène, se développant donc aux dépens des bacilles bovins présents chez ces sujets du fait de leur primo-infection d'autrefois, ne devrait-elle pas montrer, en Grande-Bretagne, le même taux de cas à bacille bovin que celui existant dans les tuberculosés infantiles ? ou un taux au moins approchant ? — L'énorme différence existant à ce sujet entre tuberculosés de l'adulte et tuberculosés infantiles montre à l'évidence (à moins d'admettre une transformation du bacille bovin en bacille humain dans l'organisme, ce à quoi presque aucun bactériologiste ne consent et ce que nos recherches, avec A. SAENZ, sur les propriétés si différentes des cadavres bacillaires de chaque type rendent peu probable), que les bacilles intervenant dans la tuberculose de l'adulte ne sont pas ceux de la primo-infection, résultent donc d'une contamination ultérieure — contamination aérienne qui perpétue, en Grande-Bretagne comme ailleurs, le type bacillaire humain dans la plupart des lésions tuberculeuses de l'appareil respiratoire.

Confrontons maintenant ces résultats bactériologiques avec ceux fournis par d'autres méthodes, et l'anatomo-pathologique d'abord — en nous appuyant le moins possible sur les faits déjà acquis.

CHAPITRE XIII

ORIGINE ENDOGENE OU EXOGENE DES REINFECTIONS LES FAITS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

HISTORIQUE. — LA RÉINFECTION LYMPHO-GANGLIONNAIRE ENDOGENE DE GHON. — DANS QUELLES CONDITIONS CE DIAGNOSTIC PEUT SE POSER. — SON TABLEAU MACROSCOPIQUE ET MICROSCOPIQUE. — SON DÉMEMBREMENT. — SA SIGNIFICATION VÉRITABLE.

I. — Historique

En 1919, GHON et POTOTSCHNIG décrivent chez 4 adultes, décédés d'affections autres que la tuberculose, des lésions tuberculeuses récentes des ganglions broncho-médiastinaux *survenant en l'absence de toute lésion tuberculeuse récente du poumon*. Ils attribuent ces lésions à la reviviscence de la part ganglionnaire du complexe primaire, sa part pulmonaire restant au repos, et créent pour ce tableau le nom de réinfection lympho-ganglionnaire endogène (« lymphoglanduläre endogene Reinfektion »). Cette réinfection pourrait soit rester cantonnée aux ganglions, soit essaimer au poumon par la voie lymphatique efférente et par la petite circulation, et être ainsi à l'origine de certaines tuberculoses cliniques ou latentes de l'adulte, apparaissant longtemps après la primo-infection.

Par cette publication fondamentale, le problème de l'origine endogène de la réinfection, déjà soulevé autrefois par KUSS, CALMETTE, et Léon BERNARD et France, par BEHRING et par ROEMER en Allemagne, et depuis lors l'objet de nom-

breuses discussions cliniques, était posé avec précision sur le plan anatomique. La haute autorité de GHON, la rigueur impeccable de ses protocoles d'autopsie, donnèrent à sa publication un retentissement marqué. Et bien que GHON se soit toujours refusé à faire du processus décrit par lui le mode unique de réinfection — c'était un mode entre plusieurs, et GHON reconnaissait toujours explicitement la possibilité de réinfections exogènes —, les partisans de l'origine endogène de la réinfection n'en tirèrent pas moins le plus grand bénéfice de cette publication, puisque leur explication semblait enfin reposer sur un fondement anatomique solide.

Par la suite, de nouveaux documents furent versés au débat. En 1925, GHON et KUDLICH publient 6 observations minutieusement étudiées, absolument comparables aux premières : toujours, il s'agissait de tuberculoses isolées et récentes des ganglions broncho-médiastinaux, survenant en l'absence de toute atteinte pulmonaire ou viscérale récente, et attribuées à la reviviscence de la part ganglionnaire du complexe primaire.

En 1926, GHON, KUDLICH et SCHMIEDL étudient par des coupes en série les *ganglions de l'angle veineux* (abouchement des deux veines innommées dans la veine cave supérieure) de 100 sujets, dont la plupart décédés de tuberculose pulmonaire. Ils le font en partant de la considération suivante : ces ganglions sont le dernier relai avant l'abouchement des lymphatiques broncho-médiastinaux dans la circulation veineuse. Si donc il y a eu, à l'origine des lésions tuberculeuses présentes dans le poumon, reviviscence des séquelles ganglionnaires de primo-infection, les ganglions de l'angle veineux doivent être nécessairement atteints. C'est dire que s'ils le sont, l'origine endogène des lésions pulmonaires apparaît au moins comme possible. Effectivement, sur les 100 cas, 88 montrent des atteintes tuberculeuses récentes des ganglions de l'angle veineux — et GHON et ses collaborateurs de conclure qu'il s'agit peut-être bien de réinfections pulmonaires d'origine endogène.

En 1927, GHON, KREIDLER et KUDLICH étudient 7 sujets, dont 4 morts de tuberculose pulmonaire, en faisant cette fois des coupes en série, non seulement des ganglions de l'angle veineux, mais même de presque tous les ganglions s'étagant du hile à l'angle veineux : travail vraiment

énorme. Ici encore, après une discussion serrée, les auteurs concluent que 3 de ces cas sont peut-être des réinfections lympho-ganglionnaires endogènes.

En 1929, enfin, GHON et KUDLICH se demandent si la reviviscence de la part ganglionnaire du complexe ne pourrait pas quelquefois se faire au dépens de *plusieurs* ganglions hébergeant des reliquats primaires (on sait qu'il y en a souvent 2 ou 3, quelquefois davantage) ; et ils concluent par l'affirmative. — Là s'arrête la série des travaux de GHON sur la réinfection lympho-ganglionnaire endogène.

Deux autres auteurs ont également consacré à ce sujet des travaux importants, ANDERS et SCHÜRMANN.

ANDERS, en 1928, publie 18 observations de tuberculose récente des ganglions médiastinaux, survenant chez des adultes de plus de 45 ans, primo-infectés de très longue date : presque toujours, il est vrai, il y a co-existence de lésions tuberculeuses récentes du poumon ou d'autres viscères, mais l'auteur croit, dans tous les cas rapportés, pouvoir les situer chronologiquement *après* l'atteinte ganglionnaire ; il s'agit donc bien de réinfections lympho-ganglionnaires endogènes ayant secondairement essaimé au poumon, ou ailleurs. L'auteur montre aussi que l'exacerbation ganglio-médiastinale peut non seulement se propager en direction ascendante vers les ganglions de l'angle veineux, mais aussi descendre vers les ganglions médiastinaux inférieurs, paraaortiques, ceux de la petite courbure et ceux de la tête du pancréas, qui contiennent d'ailleurs de manière non exceptionnelle des reliquats de la primo-infection, ainsi que de l'antracose, témoins d'un courant lymphatique descendant physiologique. Quant à la fréquence de la réinfection lympho-ganglionnaire, elle serait considérable, puisque 35 % de tous les adultes ayant dépassé 45 ans en seraient atteints.

Dans un travail ultérieur de 1929, ANDERS étudie les *lésions pulmonaires* qui seraient consécutives à cette exacerbation endogène. Elles seraient localisées de manière élective dans les ganglions sous-pleuraux du poumon et s'observeraient chez 18 % des adultes ayant dépassé 45 ans : la moitié des sujets atteints de reviviscence médiastinale présenteraient donc un essaimage au poumon, d'ailleurs des plus discrets. A cette lésion pulmonaire de réinfection endogène, ANDERS oppose la lésion pulmonaire de réinfection exogène, qui serait

pratiquement toujours apicale ou sub-apicale, et s'observerait chez 85 % de tous les adultes.

Enfin, dans ses deux grandes séries d'autopsies, SCHÜRMANN rapporte un nombre important de réinfections lymphoganglionnaires endogènes, dont il soumet d'ailleurs l'authenticité à une discussion assez serrée. Nous aurons à revenir à plusieurs reprises sur les enseignements qui se dégagent de ces observations remarquables.

Après cet historique, examinons de près devant quel tableau anatomo-pathologique le diagnostic de réinfection lymphoganglionnaire endogène peut raisonnablement se poser.

II. — Les conditions préalables du diagnostic de réinfection lymphoganglionnaire endogène

Voici un sujet porteur de séquelles ganglionnaires calcifiées de la primo-infection ; il a également une tuberculose récente de ses ganglions médiastinaux ; que faut-il pour qu'on puisse envisager que celle-ci soit due à l'entrée en reviviscence de celle-là ?

a) Il faut tout d'abord, pour parler légitimement de réinfection endogène ou de reviviscence, que la séquelle primaire soit bien complètement cicatrisée au départ — calcifiée par exemple. Une lésion encore caséuse essaimant au loin n'entre pas en reviviscence, elle continue à évoluer ; et il n'y aurait pas besoin d'un terme nouveau pour désigner quelque chose qui serait simplement une primo-infection procédant par étapes. Ici, il s'agit de deux infections tuberculeuses nettement distinctes, séparées par des dizaines d'années d'accalmie.

b) Il faut ensuite que le tableau macroscopique et microscopique de la reviviscence soit convaincant. Le cas idéal est *macroscopiquement*, celui d'une plage caséuse récente immédiatement contiguë à un vieux noyau de chaux ; *microscopiquement*, celui d'une capsule de calcification rompue en un point par l'effraction d'un tissu de granulation tuberculeux se répandant au dehors. En l'absence de ces constatations irréfutables, il faut au moins que les lésions récentes se trouvent dans le même ganglion que les séquelles primaires, ou dans un ganglion situé immédiatement *en aval*. Par contre, si les deux ganglions en cause sont éloignés l'un de l'autre, et que les relais intermédiaires ne sont pas atteints, la reviviscence devient des plus improbables.

la tuberculose n'ayant pas l'habitude de sauter plusieurs relais ganglionnaires ; et si le ganglion récemment pris est situé *en amont* du ganglion calcifié, la reviviscence devient une explication franchement inacceptable, le cheminement lymphatique rétrograde ne pouvant être accepté. De cette situation réciproque des anciennes et nouvelles lésions ganglionnaires, il faut grandement tenir compte.

c) Dernière condition enfin, et elle est fondamentale : *le poumon tributaire des lésions ganglionnaires récentes ne doit être lui-même le siège d'aucune lésion tuberculeuse récente*. S'il l'était, il deviendrait beaucoup plus rationnel d'expliquer les lésions ganglionnaires par les lésions pulmonaires, mode d'infection habituel, que d'attribuer les lésions pulmonaires à l'essaimage sanguin des lésions ganglionnaires — mode d'infection beaucoup plus rare. On ne saurait trop insister sur cette condition du diagnostic. On ne peut même pas faire une exception lorsqu'il y a une petite différence de maturité histologique paraissant situer la lésion ganglionnaire avant l'autre : car de ces petites différences, — elles ne peuvent être grandes puisque toute la discussion se joue autour de lésions récentes — se voient très fréquemment pour des lésions tuberculeuses d'âge égal siégeant dans deux organes différents. Dans chaque organe, la lésion tuberculeuse a en effet son potentiel évolutif propre, et il est banal de la voir vieillir un peu plus rapidement ici que là. En cette matière, on ne peut tenir compte que de très grandes différences. Une lésion tuberculeuse récente du poumon enlève donc toute rigueur au diagnostic de reviviscence lympho-ganglionnaire endogène.

Telles sont les trois conditions indispensables. Développement aux dépens d'une lésion primaire vraiment cicatrisée, rapport local très étroit entre la lésion récente et la cicatrice ancienne, enfin absence totale de tuberculose récente du poumon tributaire : il faut tout cela pour qu'une lésion ganglionnaire récente puisse valablement être attribuée à la reviviscence d'une lésion ganglionnaire ancienne. En l'absence de la première condition, il n'y a plus qu'un tableau très banal ; en l'absence de la seconde, une réinfection exogène avec lésion pulmonaire inaperçue est infiniment plus vraisemblable ; et en l'absence de la troisième, il peut certes fort bien s'agir d'une réinfection de GHON, mais il devient impossible de se prononcer.

A la lumière de ces données, de nombreuses observations publiées comme réinfections lympho-ganglionnaires endogènes doivent être rigoureusement écartées. Ainsi la grande

majorité des tuberculoses des ganglions de l'angle veineux publiées en 1926 par GHON, KUDLICH, et SCHMIEDL. Sur les 100 cas examinés, près des 3/4 concernent en effet des sujets dont les poumons sont atteints de tuberculose récente. La lecture détaillée de ces observations montre d'ailleurs presque à l'évidence que les lésions ganglio-médiastinales sont bien la conséquence et non la cause des lésions pulmonaires. Car dans les 64 cas où il y a une véritable tuberculose ulcéro-nodulaire chronique du poumon, les ganglions de l'angle sont pris 63 fois ; dans 16 cas de tuberculose granuleuse récente, la prise ganglionnaire n'est plus observée que 12 fois, et dans les 18 cas restants (lésions pulmonaires très discrètes ou absentes), il n'y a plus que 10 cas d'atteinte ganglionnaire. On voit que plus l'atteinte pulmonaire est grave, plus les ganglions de l'angle se trouvent fréquemment pris, ce qui plaide à l'évidence pour une filiation pneumo-ganglionnaire et non ganglio-pulmonaire des lésions. De toute manière, on ne peut rien dire de certain.

Les critères sus-établis éliminent également près de la moitié des observations de ANDERS (Obs. 9, 11, 13, 14, 21, 22, 23, 17, 18, 20), pour la même raison de non intégrité pulmonaire (habituellement, il y a une granulie). Enfin, plusieurs cas d'autres travaux de GHON et de ses collaborateurs doivent être écartés, ainsi que certains cas de SCHÜRMANN, que cet auteur discute et élimine d'ailleurs lui-même.

Et maintenant, voyons de près les cas qui restent.

III. — Le tableau macroscopique et microscopique de la réinfection lympho-ganglionnaire endogène

Parmi les cas restants, il y en a qui résistent à l'examen le plus rigoureux ; d'autres qui sont formellement à rejeter ; d'autres enfin qui apparaissent douteux.

a) *Les cas convaincants.* — C'est dans le travail de SCHÜRMANN que l'on trouve le type d'observation le plus convaincant.

Homme de 48 ans (N° 1912/27). Chancre pierreux lobaire inférieur droit. Foyer semblable dans un ganglion broncho-pulmo-

naire homologue. Caséification totale d'un ganglion trachéo-bronchique inférieur droit, avec périadénite fibreuse ; au milieu, zone caséuse blanchâtre, arrondie, nettement encapsulée, *renfermant à son tour deux foyers jaunâtres pierreux* du volume d'une tête d'épingle. Il n'y a pas trace de tuberculose récente dans les ganglions efférents ou ailleurs.

Ce cas est irréprochable. Il ne s'agit nullement d'une plage caséuse apparue en une fois, dont certaines parties seraient déjà calcifiées, les autres non. Les différences entre les trois zones sont trop tranchées : elles résultent nécessairement de 3 processus nettement distincts dans le temps. Ici, on peut parler de réinfection lympho-ganglionnaire endogène.

b) *Les cas à rejeter.* — Voici des cas qui paraissent de prime abord tout à fait orthodoxes, mais qui, après examen minutieux, ne sauraient être maintenus. Ils se trouvent dans le travail de GHON et KUDLICH.

Cas 3. — Femme de 61 ans, décédée de démence. Il y a plusieurs chancres calcifiés du poumon gauche, une calcification homologue dans un ganglion broncho-pulmonaire gauche ; d'autres ganglions gauches présentent simplement des foyers hyalins. *La reviviscence n'a pas atteint le ganglion calcifié hilaire gauche* (coupé en série). Elle a atteint par contre tous les ganglions trachéo-bronchiques gauches et droits, inférieurs aussi bien que supérieurs, *ainsi qu'un ganglion broncho-pulmonaire droit*, qui n'était le siège d'aucun vestige primaire.

Voilà un cas bien curieux. La poussée de tuberculose récente ne concerne nullement le ganglion calcifié, pourtant le seul qui présente une séquelle certaine de primo-infection : admettons que les foyers hyalins des autres ganglions en soient. Elle s'est étendue de manière égale à tous les ganglions du médiastin, les droits aussi bien que les gauches ; admettons encore que les croisements des lymphatiques médiastinaux puissent expliquer cela. *Mais voici qu'un ganglion broncho-pulmonaire droit se montre, lui aussi, le siège de tuberculose récente. Cette tuberculose-là ne peut s'expliquer par la reviviscence gauche.* Car les croisements lymphatiques ne concernent que les ganglions du médiastin, et non ceux du hile : un ganglion hilaire ne peut être infecté qu'à partir du poumon homologue, et non à partir des ganglions du médiastin. Cela, GHON lui-même l'a nettement établi pour les

lésions de primo-infection, dont l'atteinte ganglionnaire homologue peut certes aller jusqu'aux ganglions médiastinaux opposés, mais ne va jamais jusqu'aux ganglions hilaires opposés (voir page 18) : loi qui se vérifie constamment pour toute la pathologie du poumon, le cancer en particulier, dont les métastases ganglionnaires ne vont jamais jusqu'aux ganglions hilaires du côté opposé. Ainsi, dans cette observation, la tuberculose récente du ganglion hilaire droit ne peut s'expliquer par une reviviscence gauche : elle ne peut donc être due qu'à une lésion tuberculeuse récente du poumon droit, lésion vraisemblablement toute petite, passée inaperçue, et qui a toutes chances d'être une réinfection exogène. — Mais dès lors, au lieu d'admettre à la fois une réinfection exogène pour la tuberculose ganglionnaire du hile droit, ce à quoi les faits obligent absolument, et une reviviscence endogène pour la tuberculose des ganglions du médiastin, ce à quoi rien n'oblige, il devient infiniment plus rationnel d'admettre que les deux processus relèvent de la même étiologie exogène, l'infection ayant pénétré par le poumon droit, gagné d'abord le ganglion hilaire droit et de là les ganglions médiastinaux des deux côtés. Explication d'autant plus vraisemblable que le seul vestige ganglionnaire certain de la primo-infection, le ganglion hilaire gauche calcifié, n'a pas bougé, ne montre absolument pas trace de tuberculose récente.

Voici dans le même travail une observation presque superposable :

Cas 4. — Femme de 52 ans, décédée d'aortite syphilitique. Il y a deux chancres calcifiés du poumon droit. Les calcifications ganglionnaires homologues siègent dans les ganglions broncho-pulmonaires droits et dans les ganglions trachéo-bronchiques droits inférieurs et supérieurs. Les lésions tuberculeuses récentes s'observent dans tous ces ganglions, mais aussi dans un ganglion broncho-pulmonaire (hilaire) gauche, exempt de tout vestige primaire.

Ici encore, l'atteinte ganglio-hilaire gauche ne peut provenir que d'une lésion pulmonaire gauche (passée inaperçue), et non de la reviviscence ganglionnaire droite. Et cette dernière n'est probablement qu'une toute simple réinfection exogène *a minima*, qui a infecté le poumon droit et tous ses ganglions efférents (hilaires et médiastinaux), exactement

comme elle a infecté le poumon gauche et l'un de ses ganglions efférents (hilaire).

De semblables cas, où la vérification microscopique a été d'une minutie telle que l'on est renseigné avec exactitude, non seulement sur l'état du ganglion renfermant la cicatrice primaire, non seulement sur les ganglions situés en aval, mais encore sur les ganglions hilaires du côté opposé, portent en eux-mêmes la condamnation de la pathogénie invoquée par GHON. Car encore une fois, il n'est pas possible d'expliquer une tuberculose ganglio-hilaire récente, survenant du côté opposé à celui qui héberge les séquelles primaires, par la reviviscence desdites séquelles. Par la force des choses, on est alors conduit à invoquer à l'origine de cette tuberculose ganglio-hilaire une lésion *pulmonaire* infectante passée inaperçue. Et ceci jette la plus grande suspicion sur l'origine endogène des atteintes ganglionnaires restantes, qui elles, étant donné la disposition des voies lymphatiques, pouvaient bien, de prime abord, paraître dues à une reviviscence de la séquelle primaire. A moins d'admettre une hypothétique « stimulation exogène » faisant entrer en reviviscence une cicatrice ancienne — hypothèse que les faits expérimentaux démentent formellement, nous le verrons plus loin — on est conduit à mettre l'ensemble des atteintes ganglionnaires récentes observées dans ces cas sur le compte de la nouvelle infection venue du dehors.

Et ces cas parfaitement étudiés, où l'interprétation endogène apparaît certainement en partie erronée, jettent à leur tour le doute sur toute une nouvelle série de cas moins bien examinés, qu'il importe maintenant d'énumérer.

c) *Les cas douteux.* — Douteux, les cas où la reviviscence n'est observée qu'*en aval* du ganglion calcifié, si on ne s'est pas au préalable assuré de l'intégrité microscopique des ganglions *hilaires* homolatéraux et opposés. (Cas 6 de GHON et KUDLICH : 3 chancres calcifiés, 2 droits, un gauche ; calcifications homologues dans certains ganglions broncho-pulmonaires droits et gauche. « Reviviscence » seulement dans les ganglions du médiastin dont aucun n'était calcifié). — Car la nouvelle infection tuberculeuse a fort bien pu venir du poumon par les ganglions hilaires non examinés.

Douteux, les cas où la reviviscence se produit *en amont* du ganglion calcifié. (Cas 2 de GHON et KUDLICH : chancre d'ino-

culation gauche, calcification dans les ganglions trachéo-bronchiques gauches inférieurs et supérieurs ; la « reviviscence » commence déjà dans les ganglions broncho-pulmonaires gauches, qui n'étaient qu'hyalins). Car la nouvelle infection a commencé dans un ganglion non sûrement porteur d'une séquelle de primo-infection.

Douteux, les cas où la reviviscence est d'emblée bilatérale, portant sur les ganglions hilaires des deux poumons. Car la reviviscence étant au meilleur cas un phénomène fort rare, une *double* reviviscence *in loco* apparaît comme infiniment moins vraisemblable qu'une nouvelle infection exogène ayant pénétré par les deux poumons.

Douteux enfin, les cas où la reviviscence, apparue dans le groupe ganglionnaire contenant le vestige primaire, aurait essaimé dans un groupe ganglionnaire non seulement éloigné du précédent, mais même sans connexion lymphatique directe avec lui (Cas de SCHÜRMANN ; N° 194/28 ; discuté par l'auteur lui-même. Chancre lobaire supérieur gauche ; reviviscence des ganglions médiastinaux bilatéraux ; mais tuberculose récente de certains ganglions *mésentériques* où il n'y a pas trace de séquelle primaire. La muqueuse intestinale est indemne). Dans ces cas encore, l'explication par une double infection récente ayant pénétré l'une par voie pulmonaire, l'autre par voie digestive (sans altérer la muqueuse, fait des plus banaux), est infiniment plus vraisemblable que celle qui invoquerait la reviviscence médiastinale, reviviscence qui aurait été suivie d'un essaimage lymphatique parfaitement incompréhensible, étant donné l'indépendance des deux territoires lymphatiques digestif et pulmonaire.

Il apparaît ainsi, au terme de l'étude que nous venons de faire, que le domaine de la réinfection lympho-ganglionnaire endogène de GHON se trouve amenuisé dans de singulières proportions. Déjà, en serrant de près les conditions dans lesquelles ce diagnostic ne peut même pas être envisagé, bien des cas se sont trouvés totalement éliminés de son cadre (cas avec lésions pulmonaires récentes) : non pas qu'ils ne pouvaient pas en être, mais parce que, ne lui appartenant pas sûrement, ils ne pouvaient pas être invoqués pour servir de preuve à son existence. — Et voici qu'en pénétrant dans le domaine des cas apparemment irréprochables, nous voyons que certains sont formellement à éliminer, et d'autres par

là même entachés de doute. Ceci amène à reconsidérer dans son ensemble le problème de la réinfection lympho-ganglionnaire endogène.

IV. — Le démembrement de la réinfection lympho-ganglionnaire endogène

Le syndrome anatomique décrit par GHON — adénite tuberculeuse isolée et récente du médiastin, survenant à côté d'une séquelle ganglionnaire de primo-infection — englobe des faits étiologiquement très divers. Il y a des cas où, sûrement, une reviviscence de la lésion ancienne est en jeu ; il y a des cas où, d'emblée, seule une réinfection exogène peut rendre compte des faits observés ; et il y a des cas complexes, ne permettant pas par eux-mêmes un diagnostic certain, mais que des arguments indirects singulièrement troublants viennent rendre, eux aussi, à la grande classe des réinfections exogènes.

N'insistons pas sur les *cas sûrement endogènes*. Nous en avons donné plus haut une observation typique due à SCHÜRMANN. Ces cas peuvent se résumer dans le schéma suivant : absence de lésion pulmonaire récente, séquelle ganglionnaire de primo-infection nettement cicatrisée ; à son contact immédiat, tuberculose récente ; et même, existence d'une image microscopique de désintégration de la lésion ganglionnaire primaire (rupture de la capsule, essaimage au dehors d'un tissu de granulation tuberculeux), réalisant une transition irréfutable entre la tuberculose ancienne et la tuberculose récente. Il faudrait avoir des œillères pour refuser à de pareils cas l'étiquette endogène. En langage bactériologique, ce sont là les observations où quelques bacilles étaient restés vivants dans la lésion primaire calcifiée (moins de 1/5 du total, nous l'avons vu), étant entendu que sur cette faible minorité de reviviscences possibles, seul un très petit nombre se produit effectivement, et que les causes qui la permettent dans un cas et l'empêchent dans un autre échappent encore totalement.

Passons également sur les *cas sûrement exogènes*. Ce sont ceux où la séquelle ganglionnaire calcifiée siège d'un côté, et

la tuberculose récente dans un ganglion hilaire du côté opposé, ce que la marche du courant lymphatique ne permet pas d'expliquer ; les cas aussi, ceux-là évidents presque *a priori*, où la tuberculose récente se produit dans un groupe ganglionnaire sans connexion lymphatique directe avec celui de la séquelle primaire. Ces cas sont hors conteste : ce sont des réinfections exogènes.

Et voici le troisième groupe, le plus important de tous, celui où rien ne permet de trancher d'emblée entre l'origine exogène et l'origine endogène. Il y a des séquelles ganglio-médiastinales du complexe ; il y a dans un autre ganglion du médiastin une tuberculose récente ; les poumons paraissent indemnes ; le ganglion porteur de tuberculose récente n'est pas en amont du ganglion primaire. Pourquoi, même dans ces cas de prime abord fort anodins, l'interprétation exogène reste-t-elle en fin de compte la seule valable ?

Parce qu'il existe trois faits de grand poids qui sont à développer maintenant.

a) Tout d'abord, il y a des *cas atypiques*. Ce sont ces observations où l'adénite tuberculeuse récente du médiastin se produit *en l'absence de toute séquelle ganglionnaire certaine de primo-infection*.

Le tableau est alors le suivant : il y a une tuberculose récente du médiastin ; il y a de vieilles cicatrices du poumon, dont l'une doit représenter le chancre — ce qui montre bien que la tuberculose ganglio-médiastinale n'est pas de primo-infection. Mais il n'y a plus trace de séquelle ganglionnaire primaire : elle a dû guérir complètement. Voici donc des adénites tuberculeuses récentes où nulle entrée en reviviscence ne peut être invoquée, puisque la lésion susceptible de la présenter fait totalement défaut.

SCHÜRMANN publie deux observations de ce genre ; l'une concerne un sujet de 53 ans, ayant dans ses poumons plusieurs foyers calcifiés ; l'autre se rapporte à un sujet de 67 ans, présentant de nettes cicatrices apicales : tous deux ont des follicules récents dans certains de leurs ganglions médiastinaux, mais n'y montrent plus trace de séquelle primaire.

Parmi nos autopsies se trouvent également deux cas atypiques du même ordre, à côté d'un cas typique (cas 61, page 127).

Cas 85. — C... Denise, 44 ans ; décédée d'ictère grave, 17 février 1938. Un point calcifié gros comme une tête d'épingle dans le lobe inférieur droit. Grosse cicatrice hyaline du sommet gauche. La totalité des ganglions broncho-pulmonaires et médiastinaux sont exempts de toute cicatrice de primo-infection et par ailleurs normaux, sauf deux du groupe paratrachéal droit, qui montrent plusieurs points caséo-crétacés gros comme des lentilles. Rien de tuberculeux ailleurs.

Dans ce cas, le nodule lobaire inférieur droit représentait vraisemblablement le chancre, dont la part ganglionnaire avait dû complètement guérir. La cicatrice apicale gauche était une réinfection ancienne. Quant aux nodules tuberculeux des deux ganglions paratrachéaux droits, sans être absolument récents, ils n'en représentaient pas moins des réinfections ganglionnaires assez jeunes, survenues en l'absence de toute cicatrice ganglionnaire du complexe.

Cas 94. — B... Jean, 91 ans, décédé de broncho-pneumonie, 26 mars 1938. Dans le lobe supérieur droit, 2 nodules calcifiés gros comme de petites lentilles. Dans le lobe moyen, 2 minuscules points hyalins situés tout contre une grosse bronche. Dans le lobe supérieur gauche, on arrive à mettre en évidence 3 nodules, dont aucun ne dépasse le volume d'une tête d'épingle, tous calcifiés. Certains des ganglions broncho-pulmonaires droits et gauches, intertrachéo-bronchiques et paratrachéaux droits sont gros et hyalins, mais ne présentent nulle part de foyer certain de primo-infection. Mais *l'un des ganglions de la bifurcation présente en son centre une grosse masse caséuse du volume d'un haricot*. Histologiquement : caséification uniforme non encapsulée, sans réaction épithélioïde ou giganto-cellulaire. Rien de tuberculeux ailleurs.

Ici, on ne peut savoir avec certitude lequel des éléments pulmonaires représente le chancre, puisqu'il n'y a nulle part d'atteinte ganglionnaire comparable (certains ganglions étaient bien hyalins, mais c'est une altération banale chez un sujet aussi âgé. D'ailleurs, les hyalinisations étaient bilatérales et portaient sur presque tous les groupes). Ce qui est remarquable, c'est qu'il y a une grosse caséification récente dans l'un des ganglions médiastinaux — donc grosse réinfection ganglionnaire en l'absence de toute séquelle ganglionnaire de primo-infection.

Ces deux cas, comme ceux de SCHÜRMAN, montrent clai-

rement que la réinfection ganglionnaire s'observe fort bien dans des conditions où il ne peut pas être question de reviviscence, puisque l'élément susceptible de la présenter fait totalement défaut. Ce sont donc nécessairement des réinfections exogènes. Et ces cas font envisager avec le plus grand scepticisme tous les autres, ceux où, sans tableau local irréfutable, on se précipite sur une pauvre séquelle primaire pour la rendre responsable d'adénites tuberculeuses récentes, qui surviennent cependant fort bien sans elle !

b) Autre objection : *l'âge auquel survient la reviviscence.* La lésion tuberculeuse de primo-infection se stérilise, nous le savons. Mais dès lors, si le syndrome de GHON est d'origine endogène, ne doit-il pas s'observer bien plus souvent chez des sujets jeunes que chez des sujets âgés ? Or, les faits examinés à ce point de vue sont des plus édifiants. Nos 3 cas (dont 2 d'ailleurs atypiques) concernent l'un, un sujet de 44 ans, les autres des sujets de 65 et de 91 ans ! L'âge des sujets observés par GHON et POTOTSCHNIG est de : 24 ans, 34 ans, 40 ans, 61 ans ; mais ceux décrits par GHON avec KUDLICH sont âgés de 26 ans, 31 ans, 52 ans, 61 ans, 65 ans, 68 ans ! D'après ANDERS, la réinfection de GHON ne se voit dans toute sa fréquence qu'après 45 ans ; et sur les 36 cas rassemblés et discutés par SCHÜRMANN (dont 13 seraient sûrs, 16 probables, les autres tout au plus possibles), 94 % concernent des sujets de plus de 38 ans, 83 % des sujets de plus de 45 ans !

Ainsi, plus le complexe primaire a de chances d'être stérilisé, plus la reviviscence de sa part ganglionnaire s'observerait fréquemment ! Il est inutile d'insister davantage.

c) Dernière objection : *l'étude de la part pulmonaire du complexe.* Si l'on observe de manière non exceptionnelle la reviviscence de la part ganglionnaire du complexe primaire, ne doit-on pas observer tout pareillement la reviviscence de sa part *pulmonaire* ? L'une et l'autre part suivent la même évolution anatomo-pathologique ; l'une et l'autre, nous l'avons vu, ont aussi le même destin bactériologique, se stérilisant dans la grande majorité des cas, restant virulentes dans quelques autres. S'il y avait quelquefois reviviscence de l'une, il devrait y avoir quelquefois aussi reviviscence de l'autre.

Or, la reviviscence de la part pulmonaire du complexe n'a

pour ainsi dire jamais été observée ⁽¹⁾. Les seuls auteurs qui en parlent affirmativement sont, à notre connaissance, HUEBSCHMANN et SIEGEN, ainsi que WURM. Mais les deux premiers n'ont pas apporté de cas concrets de réinfection à partir du chancre : ils ont simplement montré l'existence d'une tige vasculo-conjonctive qui, venant s'aboucher en un point du chancre, permettrait éventuellement la sortie de bacilles restés vivants. Mais d'une possibilité à la réalité, il y a loin. — Quant à WURM, lui non plus n'a pas décrit de cas précis de réinfection à partir du chancre (sauf des cas si avancés — cavernisés — que n'importe quelle interprétation y devient des plus hasardeuses). Ce qu'il a observé, c'est l'effondrement de la capsule d'un chancre calcifié, et l'irruption d'un tissu de granulation dans la masse centrale, qui peut alors subir deux transformations : ou bien, si l'irruption a été localisée en un seul point, apparition d'ossification (du fait des conditions circulatoires très particulières qui se trouvent alors réalisées) ; ou bien, si elle s'est produite en plusieurs points de la capsule, fragmentation et résorption progressive de la masse centrale : le stade final étant ou sa résorption totale, ou sa résorption partielle avec persistance de très petits amas nécrotiques isolés, ainsi que l'hyalini-sation du tissu de granulation responsable de tous ces changements. Ce sont là des modifications très intéressantes, à l'existence desquelles nous souscrivons entièrement pour les avoir observées plusieurs fois nous-même ; mais leur rapport avec une réinfection partant du chancre n'apparaît nullement. Il est vrai que WURM soutient, à ce propos, que l'irruption d'un tissu de granulation vascularisé pourrait permettre aux bacilles du chancre encore vivants d'essaimer au dehors et de donner des réinfections : et théoriquement —

(1) Bien entendu, nous ne tenons pas compte ici d'observations radiologiques, où une tuberculose récente semble apparaître autour d'un foyer calcifié interprété comme chancre. Outre que la superposition des images radiologiques ne permet pas — sauf clichés multiples — de savoir si la lésion récente se trouve réellement au contact du chancre et non dans un autre plan, outre que l'on n'est jamais sûr qu'il s'agit vraiment du chancre, la radiologie ne saurait indiquer qu'il y a là réellement causalité plutôt que simple contiguïté. Et la simple contiguïté ne prouve rien, car étant donné une lésion ancienne et une lésion récente du poumon, le simple calcul des probabilités montre que même si elles sont génétiquement indépendantes, elles doivent se trouver au contact l'une de l'autre dans un certain nombre de cas.

dans les quelques cas de persistance de bacilles vivants — c'est en effet fort possible. Mais ce qui compte, ce ne sont pas les possibilités théoriques, ce sont les faits concrets : or **WURM** n'en apporte pas, et pas plus que lui, tous les autres auteurs qui se sont intéressés à cette question. **GHON** en particulier, qui faisait pourtant si souvent des coupes en série de ses chancres, *affirme n'en avoir jamais observé la reviviscence* ; ni **SCHÜRMANN** au cours de ses deux grandes séries d'autopsies, ni nous-même.

Ainsi, à évolution anatomo-pathologique et bactériologique égales, la part ganglionnaire du complexe subirait bien la réviviscence, sa part pulmonaire ne la subirait jamais ! Il n'en faut pas plus pour démontrer toute l'in vraisemblance de l'explication proposée. Et l'on se demande comment des esprits avertis ont pu si obstinément l'invoquer. C'est vraisemblablement parce que toute la pathologie des ganglions broncho-médiastinaux se déroule dans un espace très restreint, rassemblant côte à côte des altérations très diverses, et que, deux phénomènes étant contigus, il est toujours tentant de transformer leur lien local en un lien causal. A ce point de vue, il est bien évident que l'étude des ganglions broncho-médiastinaux est d'une magnifique utilité, mais aussi d'un réel danger : car lorsque ces ganglions participent à un processus pathologique du poumon, l'anatomo-pathologiste voit concentré sur un bien petit espace un tableau lésionnel dont l'homologue pulmonaire se perd dans un très grand ; il voit ainsi révélées les lésions pulmonaires commençantes, renforcées les indistinctes, comme photographiées les lésions difficilement accessibles — et cela est aussi vrai pour le cancer, la silicose et la maladie de Besnier-Boeck que pour la tuberculose. Mais là est aussi le danger : car lorsque des processus bien distincts au niveau du poumon viennent se rapprocher étroitement au niveau des ganglions, de dangereuses illusions de causalité deviennent possibles, illusions que la difficulté de la mise en évidence de la réalité pulmonaire ne permet pas toujours de dissiper. Nous croyons que c'est ainsi que les choses se sont passées pour les réinfections ganglionnaires : il y avait là une lésion tuberculeuse ancienne du poumon ; ailleurs dans le poumon, une lésion récente ; leurs parts ganglionnaires étaient nécessairement très rapprochées, la lésion pulmonaire récente d'autre part

trop petite pour ne pas passer inaperçue — d'où presque nécessairement, illusion d'un lien de causalité entre l'adénite ancienne et la récente —. L'absence constante de réviviscence du chancre pulmonaire vient dissiper tout cela.

Ainsi, les cas atypiques, l'âge auquel survient le syndrome de GHON, ainsi que la non reviviscence de la part pulmonaire du complexe, pèsent d'un poids décisif pour rendre l'immense majorité des syndromes de GHON à leur origine exogène. Les réinfections lympho-ganglionnaires décrites par GHON sont donc presque toujours dues à la pénétration de nouveaux bacilles dans le poumon, et à leur arrivée consécutive dans les ganglions.

Mais que penser de la traversée pulmonaire de ces bacilles? Ne peut-on objecter que la minuscule, l'invisible lésion qu'ils y créent et dont nous parlons sans cesse, n'est qu'un *deus ex machina*, inventé pour les besoins de la cause exogène?

A quoi on peut répondre ceci : la notion de lésions tuberculeuses extrêmement petites, « infrapalpables », s'est déjà imposée à nous dans d'autres circonstances avec la plus grande vraisemblance. Et dans le domaine précis de la réinfection ganglionnaire, GHON lui-même apporte un cas remarquable de lésion pulmonaire macroscopiquement invisible, découverte à la suite d'une recherche microscopique obstinée.

Cas 1 (de GHON et KUDLICH). — Femme de 68 ans, décédée de ramollissement cérébral. Il y a deux chancres calcifiés du poumon droit. Les ganglions broncho-pulmonaires et trachéo-bronchique inférieurs droits sont calcifiés, les trachéo-bronchiques supérieurs non. La tuberculose récente siège dans tous les ganglions droits du médiastin, ainsi que dans les trachéo-bronchiques supérieurs gauches.

Les deux poumons, et en particulier les régions apicales, semblaient macroscopiquement exempts de toute tuberculose récente. Or, en prélevant au hasard dans chaque sommet différents fragments nullement suspects, et en les coupant en série, on trouve de chaque côté, sur une seule coupe, un tubercule congloméré composé de deux follicules giganto-cellulaires.

Ce cas est lumineux. Que GHON, trouvant à la lésion un caractère « interstitiel et hématogène », l'interprète comme conséquence d'un essaimage sanguin de la lésion ganglionnaire et non comme sa cause, ne fait rien à l'affaire : d'après

tout ce que nous avons vu plus haut, elle a vraiment toutes chances d'en être plutôt la cause. Mais ce qui importe, c'est que l'obstination de l'explorateur a ici mis en évidence une lésion tuberculeuse macroscopiquement invisible. Il ne peut donc être question de nier l'existence de pareilles portes d'entrée invisibles de la réinfection.

D'ailleurs, que l'on se rappelle l'histoire du chancre d'inoculation. Pendant plus d'un demi-siècle, il était bien entendu — sur la foi d'un accord impressionnant — que la lésion initiale de la tuberculose infantile était ganglio-médiastinale et non pulmonaire, les poumons étant même souvent *totallement indemnes* dans ces tuberculoses du médiastin. Mais vint un jour PARROT — et la démonstration éclatante était fournie que, contrairement à 50 années de doctrine, il y avait bien — et toujours — une lésion pulmonaire préexistant à ces lésions ganglionnaires, mais lésion pulmonaire si petite qu'il fallait de sérieuses recherches pour la trouver : doctrine vérifiée en France par HERVOUËT, HUTINEL, solidement étayée par KRSS, étudiée en Allemagne par H. et E. ALBRECHT, rendue inattaquable par GHON, et aujourd'hui universellement acceptée. Ainsi, il y a un illustre antécédent au transfert que nous proposons, et que les faits imposent. La lésion initiale de la réinfection, elle aussi, est pulmonaire. Qu'il y ait habituellement impossibilité à la trouver, alors qu'il n'y a que difficulté à trouver celle de la primo-infection, ne saurait surprendre, si l'on songe que tout est un peu plus petit dans la réinfection, et jusqu'à sa lésion la plus volumineuse dans ces cas atypiques, la ganglionnaire. Le transfert proposé est donc légitime. Qu'il doive s'accomplir contre celui qui a tant fait pour assurer le même transfert dans le domaine de la primo-infection est certes une curieuse ironie du hasard, devant laquelle les faits ne sauraient cependant s'arrêter.

Une dernière question reste à poser. Pourquoi la réinfection exogène donne-t-elle, contrairement à la règle générale, des atteintes ganglionnaires aussi considérables dans ces cas de syndrome de GHON ? Question à laquelle on ne peut répondre que par des hypothèses. Il est d'ailleurs possible que l'exiguïté de la lésion pulmonaire contribue justement à assurer l'importance de la ganglionnaire, comme si l'insuffisance du premier barrage rendait possible la gravité de l'at-

taque et la vigueur de la défense au niveau du second. Mais pour le fond du problème, il est fort malaisé de donner une réponse satisfaisante. En somme il s'agit là de réinfections reproduisant, au volume près, le tableau de la primo-infection : petite lésion pulmonaire, grosse lésion ganglionnaire. S'agit-il donc de sujets ayant subi leur dernière agression bacillaire depuis si longtemps que leurs tissus en ont perdu tout souvenir, se retrouvant même, lors d'une nouvelle agression, dans l'état de virginité des sujets neufs, ceux qui réagissent aux bacilles par l'édification d'un complexe primaire ? Sont-ce d'autres fois des raisons non spécifiques, raisons du moment, qui permettent à ces sujets de répondre « complexe primaire » là où ils devraient répondre « lésion du type réinfection » ? Tout est possible. Mais remarquons bien que ce n'est pas, comme l'ont avancé certains, la guérison « biologique », c'est-à-dire la stérilisation des lésions tuberculeuses antérieures, qui replace à elle seule l'organisme dans cet état. Car la stérilisation est banale, l'aptitude à refaire un complexe primaire exceptionnelle : il faut autre chose. Le problème dépasse d'ailleurs celui des réinfections ganglionnaires latentes ici décrites, pour englober pareillement certaines tuberculoses *cliniques* des ganglions, elles aussi de réinfection, tuberculoses que les travaux de CHABAUD, TROISIER et BARIÉTY, COULAUD, DUGAS, WAITZ, JEANNERET et FAME, AMEUILLE, CANETTI et BELLIN, ont bien fait connaître ces dernières années en France (voir chapitre 3, page 45). Pour expliquer ces tuberculoses si atypiques, COULAUD et DUGAS invoquent des réinfections exogènes massives. Explication à l'appui de laquelle des observations saisissantes et convaincantes sont fournies — si l'on veut bien préciser que la notion d'infection massive se réduit aujourd'hui de plus en plus à celle d'infections longtemps répétées. Et pourtant, de pareilles infections se produisent souvent, alors que les tuberculoses ganglionnaires de réinfection sont exceptionnelles : il faut donc bien dire que la valeur générale de la cause invoquée est mise en doute par l'inconstance de ses effets.

Pour notre part, nous pensons que ni l'ancienneté de la dernière agression bacillaire, ni les dispositions particulières du moment, ni le caractère « massif » de la nouvelle infection tuberculeuse ne suffisent à expliquer de manière sa-

latisfaisante ces singulières adénites de réinfection, mais que c'est la notion de *terrain* qu'il faut invoquer à leur propos. Cela n'a rien d'absurde. On s'est tellement habitué, en matière de tuberculose, à ne considérer l'atteinte des ganglions qu'en fonction de l'étape actuelle de la tuberculose (grosse atteinte = primo-infection, petite atteinte = réinfection, grosse atteinte survenant après la primo-infection = réinfection massive) que l'on a oublié que la *qualité* des ganglions atteints n'est pourtant pas toujours la même. Pourquoi n'y aurait-il pas dans certains cas une susceptibilité ganglionnaire telle que nonobstant l'allergie, nonobstant de très favorables conditions générales de défense, la plus petite agression bacillaire se ferait vivement sentir dans les ganglions ? C'est bien ainsi que les choses se passent dans la race noire : presque toutes les tuberculoses, qu'elles soient de primo-infection ou de réinfection, qu'elles soient graves ou bénignes, s'y accompagnent d'une notable participation des ganglions — et on ne voit pas pourquoi il ne pourrait pas en être de même chez certains sujets de la race blanche, particulièrement prédisposés à cet égard. Seule la notion de terrain nous semble fournir une explication satisfaisante applicable à la totalité des cas, les graves aussi bien que les bénins. Il est vrai qu'en l'introduisant dans le débat, on résout le problème par une somme d'inconnus : mais au moins écarte-t-on par là d'autres solutions possibles.

Aux termes de cet exposé, la réinfection lympho-ganglionnaire de GHON prend une signification nouvelle. C'est un syndrome assez rare. Anatomiquement, il garde toute son unité. Mais étiologiquement, il se montre englober deux ordres de faits opposés : d'une part, certains cas très exceptionnels de reviviscence de la part ganglionnaire du complexe — réinfections endogènes authentiques — ; d'autre part, des cas beaucoup plus nombreux de réinfections exogènes atypiques, comportant une très petite lésion pulmonaire et une grosse lésion ganglionnaire, atypiques ne s'expliquant guère que par une prédisposition particulière des sujets qui en sont atteints. On retrouve ainsi, sur le plan très particulier de la prédisposition individuelle, le fait fondamental que l'étude bactériologique des ganglions macroscopiquement sains nous avait déjà montré, à savoir la pré-

sence de bacilles de réinfection exogène dans les ganglions du médiastin. Dans la généralité des cas, les lésions ganglionnaires ainsi produites sont trop petites pour être aisément décelables par une méthode autre que l'inoculation : ici, grâce aux particularités du terrain, la signature déposée par les bacilles de réinfection est macroscopiquement évidente.

Ainsi, loin de militer contre l'origine surtout exogène des réinfections, à laquelle l'examen des faits bactériologiques nous avait déjà amenés, les faits anatomo-pathologiques ne font qu'en renforcer la vraisemblance. Et en terminant, rendons hommage à GHON de nous avoir montré leur existence. Car c'est à l'admirable labeur de l'anatomo-pathologiste de Prague que nous devons non seulement de les connaître, mais aussi, en partie, d'avoir pu redresser l'interprétation erronée que lui-même en avait donnée. D'ailleurs, devant l'importance des faits apportés, que peut compter l'erreur commise par GHON lors de leur interprétation ? A une époque où une expérimentation orgueilleuse et apparemment irréfutable (BEHRING, CALMETTE et GUÉRIN, HAMBURGER, ROEMER) avait rendu impossible toute idée de réinfection exogène pour la généralité des cas, dans un pays où le dogmatisme de RANKE venait de codifier en loi absolue l'absence d'atteinte ganglionnaire notable lors de la réinfection, il était sans doute impossible de ne pas se tromper. Le *syndrome de GHON* n'en a pas moins vu le jour, et cela seul compte. Les interprétations passent, les faits restent.

CHAPITRE XIV

ORIGINE ENDOGENE OU EXOGENE DES REINFECTIONS LES FAITS EXPERIMENTAUX

LEUR IMPORTANCE. — LES RECHERCHES CLASSIQUES. — LES RECHERCHES RÉCENTES : MÉCANISME DE L'IMMUNITÉ ANTITUBERCULEUSE, VARIATIONS DE L'IMMUNITÉ EN FONCTION DE DIFFÉRENTS FACTEURS. — LES APPLICATIONS POSSIBLES DES FAITS EXPÉRIMENTAUX A LA PATHOLOGIE HUMAINE.

Peu de domaines de la tuberculose ont été aussi fouillés que celui de la réinfection expérimentale. Lorsqu'on aborde les innombrables travaux qui ont paru sur ce sujet, on demeure vraiment confondu par la richesse des faits apportés. Mais de cette richesse même, résultent de grands dangers. Lorsque de grossières erreurs voisinent avec d'indiscutables certitudes, on risque de prêter foi aux premières ou de ne plus prêter foi aux secondes. Lorsque les faits apportés sur un même sujet comportent de grandes contradictions, on court le danger de ne garder que ceux conformes à une croyance antérieure, et de rejeter les autres. On risque, de toute manière, de s'exagérer la portée des faits expérimentaux pour la pathologie humaine si l'on est crédule, de la nier en bloc si l'on est méfiant.

L'étude expérimentale de la réinfection tuberculeuse date du jour où Robert KOCH décrivit le phénomène qui porte son nom. Les premiers expérimentateurs — STRAUS, CHARRIN, BAUMGARTEN — ne purent le reproduire, et pendant plus de 10 ans, le phénomène de KOCH ne reçut pas la grande atten-

tion qu'il méritait. Puis vint la grande époque des confirmations. Le phénomène de KOCH fut reproduit, la surinfection étudiée par les voies et chez les animaux les plus divers, son importance pleinement mise en lumière : aux travaux de cette époque restent attachés les noms de CALMETTE et GUÉRIN, HAMBURGER, ROEMER et JOSEPH ; ceux de FINZI, BEZANÇON et de SERBONNES, R. KRAUS et HOFER, RIST, KINDBERG et ROLLAND, DEBRÉ et BONNET, PARAF.

Dans les 15 dernières années, l'orientation des recherches a nettement changé. Les effets de la surinfection sont grossièrement connus : il s'agit maintenant de pénétrer dans l'intimité même des réactions observées, d'en explorer le mécanisme, d'étudier les rapports entre allergie et immunité, de suivre le sort des bacilles de surinfection, de préciser les variations de la surinfection selon les doses inoculées, la virulence des souches employées et le délai entre primo-infection et surinfection : travaux auxquels s'attachent durablement les noms de ALLEN KRAUSE et de WILLIS en Amérique, de A. BOQUET en France, et de Bruno LANGE en Allemagne.

Il ne peut être question de résumer ici même succinctement la grande somme de travaux ainsi accumulés. D'excellents traités l'ont déjà fait, au moins pour les travaux anciens, et ce serait d'ailleurs sortir du cadre de ce travail, qui n'est consacré qu'à la réinfection tuberculeuse en pathologie humaine. Mais ce qu'il y a lieu de faire, c'est de dégager de cette masse de faits expérimentaux ceux qui comportent un enseignement valable pour la pathologie humaine, comme ceux qui ne peuvent y être introduits sans danger ; c'est de montrer que si certaines expériences de surinfection renseignent bien sur la maladie tuberculeuse, d'autres ne renseignent que sur les propriétés du bacille tuberculeux ; de souligner enfin cette notion fondamentale, trop souvent méconnue, que l'immunité de surinfection mise en évidence par les premières recherches n'est pas un fait constant, absolu, d'intensité toujours égale quelles que soient les conditions de l'expérience ; mais que cette immunité se présente avec les plus considérables variations d'intensité selon les conditions d'expérience, qu'elle peut aller de l'infiniment petit au très grand, être dans un cas toute proche de l'absence totale d'immunité, et se présenter dans un autre comme une résistance étonnante à la surinfection.

Voyons donc, dans un court rappel, quels sont les faits mis en évidence par les premières recherches, puis, le tempérament qui leur a été apporté par les dernières ; enfin, les enseignements qui en résultent pour la pathologie humaine.

I. — Court rappel des premières recherches sur la surinfection tuberculeuse

On sait en quoi consiste le phénomène de Koch. L'inoculation sous-cutanée d'une culture pure de bacilles tuberculeux à un cobaye nouveau détermine, du 10^e ou 15^e jour, l'apparition, au point d'inoculation, d'un nodule qui s'ulcère bientôt, s'accompagne d'une grosse adénite régionale, point de départ de la grosse tuberculose généralisée, à laquelle, après un délai variable, succombera l'animal. Chez le cobaye déjà tuberculeux, les effets d'une nouvelle inoculation bacillaire sont tout différents : dès la 24^e ou 48^e heure, il se produit au point de réinoculation un nodule dur, rouge violacé, qui se transforme en moins de 48 heures en escarre, s'isole du tissu environnant, s'élimine en peu de jours, et laisse à sa place un ulcère superficiel destiné à guérir définitivement. Les ganglions régionaux ne sont pas tuméfiés, et la généralisation tuberculeuse résultant de la primo-infection n'est pas modifiée dans son cours par la nouvelle inoculation bacillaire.

Le phénomène de KOCH et, d'une manière plus générale, la réinfection par voie *sous-cutanée*, sont reproduits par HAMBURGER, par ROEMER, qui l'étudie en de nombreuses et minutieuses expériences, en France par BEZANÇON et DE SERBONNES, qui montrent que le phénomène ne peut être obtenu qu'au bout d'un délai minimum, qui est dans leurs expériences de 16 à 18 jours ; puis par RIST, KINDBERG et ROLLAND.

La surinfection *intracutanée*, explorée par les mêmes auteurs, fait en 1920 l'objet d'une étude particulièrement démonstrative de ALLEN KRAUSE et DOROTHY PETERS, avec planches colorées à l'appui. Ces auteurs montrent qu'en primo-infectant des cobayes avec quelques centaines de bacilles virulents par voie dermique, on observe, au point d'inoculation, l'apparition d'un nodule vers le 7^e ou 8^e jour, son ulcération vers le 15^e ou 20^e, enfin l'évolution extensive de cette ulcération, avec grosse hypertrophie des ganglions régionaux. A l'opposé, chez des cobayes infectés depuis 35 à 40 jours par une souche peu virulente (R1 de TRUDEAU), la surinfection par la même voie et la même dose aboutit, dès le 2^e jour, à une réaction inflammatoire locale d'ordre allergique, puis vers le 3^e ou 4^e à un petit nodule qui peut rester stationnaire ou s'ulcérer, mais qui guérit toujours par la suite. Dès ce moment,

les auteurs montrent que c'est avant tout par une accélération des réactions cellulaires spécifiques que la surinfection diffère de la primo-infection, et insistent sur le rôle important que l'inflammation précoce déterminée par la surinfection joue dans les phénomènes d'immunité. Les mêmes faits sont mis en évidence par DEBRÉ et BONNET, à l'aide d'une méthode très élégante : si l'on inocule à des cobayes tous les 5 jours la dose de 0,1 mgr. par voie intradermique, les deux premiers nodules cutanés sont identiques et s'accompagnent des mêmes réactions ganglionnaires, mais les nodules ultérieurs apparaissent plus rapidement, augmentent peu de volume, ne s'ulcèrent pas et ne déterminent pas de grosses réactions ganglionnaires de voisinage.

Les autres voies de surinfection sont également explorées. La *voie trachéale* fait l'objet des belles expériences de BEZANÇON et de SERBONNES, et de BEZANÇON et BRAUN. Ces auteurs montrent que l'inoculation par cette voie de fortes doses de bacilles (0,005 à 0,5 mgr.) détermine chez les cobayes tuberculeux, après une réaction immédiate intense de congestion pulmonaire et de dyspnée, une évolution lente vers la pneumonie chronique et la sclérose interstitielle du poumon, alors que les animaux primo-infectés par la même voie présentent des caséifications pulmonaires massives à tendance confluyente.

La *voie péritonéale* est explorée par Oscar BAIL, et surtout par RIST, KINDBERG et ROLLAND, qui observent que l'inoculation intrapéritonéale d'énormes doses bacillaires (1 centigr.) n'aboutit pas, s'il s'agit d'une primo-infection, à l'apparition d'un exsudat péritonéal, mais que des granulations tuberculeuses peuvent être visibles sur le péritoine dès le 10^e jour ; tandis que la même inoculation pratiquée chez des cobayes déjà tuberculeux détermine ou la mort brutale par choc tuberculinique, ou bien, si les animaux survivent, l'apparition d'un exsudat péritonéal abondant et hémorragique. Sacrifiés après quelques semaines, ces animaux ne présentent pas de granulations sur le péritoine.

D'autres voies d'inoculation font également l'objet de nombreuses expériences. La *voie transcutanée* est éprouvée par J. COURMONT et LESIEUR ; l'inoculation dans la chambre antérieure de l'œil par SCHIECK, plus tard par LAGRANGE ; la *voie intrapleurale* par PATERSON, qui observe des réactions assez comparables à celles obtenues par RIST et ses collaborateurs au niveau du péritoine : tubercules chez les primo-infectés, exsudat fibrineux chez les surinfectés.

Chez d'autres animaux que le cobaye, des faits d'immunité anti-tuberculeuse avaient été vus avant même que l'étude expérimentale de la surinfection chez le cobaye n'eût pris son plein essor. Dès 1902, VON BEHRING, ROEMER et RUPPEL proposent la *bovo-vaccination*, c'est-à-dire l'inoculation intraveineuse aux jeunes bovidés, de bacilles humains de virulence réduite, ce qui permet de donner une très grande résistance contre les surinfec-

tions expérimentales pendant près d'un an, et une résistance appréciable à la surinfection naturelle pendant 2 à 3 mois. BEHRING, et ROEMER, de LIGNIÈRES, la commission anglaise observent que l'*inoculation intraveineuse* de doses de bacilles *bovins* insuffisantes pour donner une tuberculose généralisée, mais suffisantes pour donner une tuberculose localisée (1/50^e à 1/100^e de mgr. par voie sous-cutanée) confère une protection très appréciable à la surinfection expérimentale, aussi bien que naturelle.

Surtout, en 1906, CALMETTE et GUÉRIN s'aperçoivent que, tout comme les inoculations préalables de bacilles plus ou moins virulents, l'*infection spontanée* et occulte des bovidés, se traduisant par la seule réaction tuberculinique, les protège efficacement contre l'inoculation intraveineuse de 5 mgr. de bacilles *bovins* virulents, dose déterminant une granulie mortelle en 5 semaines chez les bovidés sains : fait capital dont ces auteurs saisissent si bien l'importance qu'il devient le point de départ de leurs fécondes investigations sur l'immunité antituberculeuse — premier maillon de la longue chaîne qui devait aboutir, bien des années après à la découverte du B. C. G.

Dès l'avant-guerre, l'existence d'une immunité de surinfection antituberculeuse était donc nettement établie. Peut-être même l'était-elle trop. Car sa mise en évidence par KOCH, CALMETTE et GUÉRIN, HAMBURGER, ROEMER, succédait à une longue période de scepticisme total, où la tuberculose avait été considérée comme une maladie infectieuse différente de toutes les autres, et particulièrement dans le domaine immunologique, puisqu'on ne connaissait d'immunité antituberculeuse pas plus partielle que totale, pas plus temporaire que définitive. La seule tentative immunologique en matière de tuberculose s'était cantonnée au plan clinique : c'était celle de MARFAN, affirmant dès 1886 que les porteurs d'anciennes écouelles guéries ne devenaient presque jamais phthisiques, loi qui devait pendant longtemps rencontrer l'hostilité ou l'indifférence des cliniciens, et n'attirer l'attention des expérimentateurs que le jour où les faits expérimentaux leur en eurent montré la grande vraisemblance *a priori*.

La montée de la doctrine immunologique devait donc, par le caractère révolutionnaire des faits apportés, marquer d'un sillon particulièrement profond toutes les doctrines de phthisiologie de ce temps. Et de ce sillon profond, trop profond, on retrouve en effet partout les traces. En matière expérimentale, on s'écarte certes rapidement de la conception primitive de KOCH, caractérisant l'immunité de surinfection par

une expulsion brutale et totale, dans l'escarre du phénomène de KOCH, des bacilles réinoculés, qui n'arrivent donc même pas à exercer leurs effets pathogènes ; des expériences plus nuancées, celles de ROEMER en particulier, montrent bien que les bacilles de surinfection se retrouvent sur place ; mais leur sort n'en est pas moins considéré comme étant des plus misérables ; devenus pour ROEMER des corps étrangers dépourvus de tout danger, ce ne sont, pour RIST et ROLLAND, que des candidats à la bactériolyse, qui agit quelle que soit la voie d'introduction du germe, et a tôt fait de débarrasser l'organisme des intrus indésirables.

Si le destin local du bacille réinoculé apparaît déjà si sévère, on a peu de raisons de se poser à son propos la question d'une progression lymphatique, d'une dispersion sanguine, voire même d'une survie éventuelle dans les organes ; si les fortes doses réinfectantes rencontrent déjà de tels obstacles, on n'a aucune raison de s'intéresser à ce que deviendraient de faibles ; si, le délai minimum une fois franchi, l'immunité de surinfection du cobaye ne va qu'augmentant ou se maintenant avec le temps, on n'a aucune raison de douter qu'il ne puisse y avoir chez l'homme immunité remontant à l'enfance ; et de toute manière, si, comme le dit ROEMER, un animal aussi sensible à la tuberculose que le cobaye se vaccine aussi totalement contre les surinfections, on n'a aucune raison de penser que l'homme, infiniment moins sensible à la tuberculose, n'en fait pas autant, et de ne pas appliquer à la pathologie humaine les faits immunologiques mis en évidence dans le domaine expérimental.

C'est à quoi, justement, les recherches anatomo-cliniques de l'époque sont particulièrement favorables. A la suite de PARROT, KUESS a, en 1898, montré les lésions pneumo-ganglionnaires de l'enfance. Depuis 1903, VON BEHRING pense que la tuberculose de l'adulte « n'est le plus souvent que la dernière strophe d'une chanson dont la première a été chantée au berceau » ; depuis 1907, les grandes séries d'épreuves tuberculiniques (MANTOUX, VON PIRQUET, GRUENER, GANGHOFER, CALMETTE, GRYSEZ et LETULLE) montrent la forte tuberculisation de l'enfance des villes ; en 1912 paraît l'admirable livre de GHON sur le chancre d'inoculation ; en 1914, les belles recherches de RIBADEAU-DUMAS, DEBRÉ et ROLLAND : la lésion de l'enfance est donc là, connue dans son

aspect, entrevue dans sa fréquence ; mais la notion expérimentale de l'immunité de surinfection est également là — et la tentation est trop forte de ne pas marier ensemble les deux faits, si l'on peut arriver ainsi à l'explication du fondamental et toujours mystérieux problème des différences anatomo-cliniques et épidémiologiques entre tuberculose infantile et tuberculose de l'adulte. A l'évidence, celle-ci doit ses caractères à l'existence de celle-là ; la tuberculose infantile est immunisante, la tuberculose de l'adulte une tuberculose sur fond d'immunité, ce qui explique à la fois sa fréquence moindre que celle de la lésion infantile, ses rapports moindres avec la contagion, sa chronicité.

Et dans deux directions, l'application de l'expérimentation à la clinique pouvait être poussée à de plus extrêmes conséquences encore : dans le sens strictement bactériologique, où la croyance à l'impossibilité de l'implantation de bacilles de surinfection dans l'organisme devait nécessairement conduire à écarter, pour la tuberculose de l'adulte, toute idée d'infection exogène, seuls les bacilles de la primo-infection pouvant être en cause — point de vue défendu dans toute sa rigueur par ROEMER en Allemagne, LÉON BERNARD en France. Dans un sens plus particulièrement immunologique aussi, on pouvait, délaissant les considérations de bacille en cause, récrire toute l'histoire de la tuberculose en fonction des lésions tuberculeuses préexistantes, montrer dans le détail les modifications imprimées par celles-ci à celles-là — tentative ébauchée par bien des auteurs, et réalisée avec l'ampleur et la maîtrise que l'on sait par RANKE en 1916 et 1917.

Par cette double orientation des conceptions anatomo-cliniques, le point de vue immunologique s'était ancré au cœur même de la phtisiologie. La victoire remportée était totale. Victoire dont les effets se prolongent encore. Car en clinique phtisiologique, le penser est aujourd'hui plus immunologique que jamais.

Or, la connaissance de l'immunité antituberculeuse expérimentale a fait depuis 20 ans de très grands progrès. Voyons ces progrès, et voyons les changements qui en résultent pour la compréhension des faits cliniques.

II. — L'immunité antituberculeuse d'après les recherches expérimentales récentes

Pour la clarté de l'exposé, nous allons rendre compte des faits nouveaux dans un ordre autre que chronologique. On peut grouper sous deux chefs les éclaircissements qu'ils apportent : l'un concerne la *question du mécanisme de l'immunité antituberculeuse*, l'autre *ses variations selon les conditions d'expérience*.

A. — Le mécanisme de l'immunité

Plaçons-nous dans les conditions de grosse tuberculisation préalable, telles que les réalisaient les premiers expérimentateurs. On observe alors une indiscutable immunité de surinfection. Quel en est le mécanisme ? Pour cela, il y a lieu d'examiner successivement : ce que deviennent les bacilles de surinfection au point de vue d'inoculation, les modalités de leur dispersion, enfin leur sort dans les organes profonds.

a) LES BACILLES DE SURINFECTION AU POINT D'INOCULATION.

Leur sort a été surtout étudié après inoculation *intradermique* au cobaye. Comme la peau est de beaucoup le tissu qui se défend le mieux, on a toutes chances d'observer ainsi le maximum de ce que peut donner, localement, l'immunité.

Déjà ROEMER avait observé que l'inoculation de plages cutanées ayant reçu des bacilles de surinfection tuberculisait le cobaye. Allen KRAUSE affirme n'avoir jamais vu une absence de lésion au point de réinfection — et la lésion, il s'en dit convaincu, n'est pas celle qui serait produite par des bacilles morts. H. S. WILLIS, dans ses expériences d'excision de fragments cutanés ayant reçu des bacilles de surinfection, expériences destinées à établir à partir de quel moment l'excision n'empêche plus la diffusion de ces bacilles, s'est également préoccupé du sort des bacilles dans le fragment excisé. Toujours, l'inoculation du fragment s'est montrée positive — avec peut-être un degré de virulence moindre lorsque l'excision était faite longtemps après l'inoculation. — C'est à A. BOQUET que l'on doit les expériences les plus systématiques en cette matière. A. BOQUET inocule des fragments de peau surinfectés depuis des délais variables par des doses de 0,01 mgr. à 0,001 mgr. de bacilles virulents, et provenant de cobayes primo-

infectés depuis 36 à 100 jours par de petites doses de bacilles virulents. 5 fois sur 8, les fragments de peau se sont montrés virulents : ils l'étaient encore 60 jours après la surinfection. Après surinfection plantaire, le tissu fibreux de la région surinfectée se montrait également virulent (fait vérifié jusqu'au 56° jour). Enfin, lorsque la surinfection était faite par voie intratesticulaire, le testicule surinfecté (exploré jusqu'au 45° jour) restait toujours, lui aussi, le siège de bacilles virulents.

Ainsi, il ne peut être question d'une destruction locale des bacilles de surinfection. Il est vrai, comme le dit A. BOQUET, que la stérilisation complète du fragment surinfecté s'observe quelquefois : mais il s'agit d'animaux déjà gravement tuberculeux, et même alors, la chose est très inconstante. Ce que A. BOQUET a observé, c'est une raréfaction progressive des bacilles de surinfection, se traduisant, lors de l'inoculation du fragment excisé, par l'apparition de tuberculoses à évolution d'autant plus lente que l'excision a été faite plus tard après la surinfection. Mais rien ne permet d'affirmer que cette raréfaction progressive soit due à une véritable lyse des bacilles, plutôt qu'à une inhibition de leur reproduction, due aux conditions cellulaires et humorales nouvelles créées par la primo-infection. De toute manière, *il ne saurait être question d'une stérilisation locale rapide.*

b) LA DISPERSION DES BACILLES DE SURINFECTION.

Que deviennent les bacilles de surinfection dans l'organisme surinfecté ? Pour les bacilles de primo-infection, on sait qu'ils se dispersent par voie lymphatique et sanguine. Les modalités de cette dispersion, c'est-à-dire la rapidité avec laquelle, pour une dose et une voie infectantes données, tel groupe ganglionnaire ou tel viscère est atteint, sont bien connues depuis les travaux de WILLIS et de Allen KRAUSE, ainsi que ceux de BOQUET, VALTIS et SAENZ.

Or, les bacilles de surinfection se dispersent également, tel est le fait fondamental. Mais ils se dispersent plus lentement que les bacilles de primo-infection injectés par la même voie et à la même dose.

Ce ralentissement de la dispersion des bacilles de surinfection a été montré pour la première fois par WILLIS. Cet auteur prend des cobayes primo-infectés depuis 7 semaines par la souche peu

virulente R1 de Trudeau, souche incapable de conférer à l'animal une tuberculose extensive : il les surinfecte par voie intradermique avec une émulsion de bacilles humains virulents, et en procédant alors, à des délais variables après la surinfection, à l'excision du fragment surinfecté, il observe que pratiquée jusqu'au 7^e jour, l'excision empêche l'apparition d'une tuberculose généralisée — alors qu'en cas de primo-infection, seules les excisions pratiquées jusqu'à la 3^e ou 4^e heure après l'inoculation empêchent la tuberculose généralisée de se développer, et encore irrégulièrement. D'ailleurs, même si l'excision des fragments surinfectés est faite après le 7^e jour, il n'y a pas régulièrement apparition d'une tuberculose généralisée : seule la moitié des animaux tombe malade, et leur tuberculose évolue d'autant plus lentement que l'excision a été faite plus tôt.

Ces résultats sont corroborés par l'étude des *ganglions lymphatiques* satellites du point de surinfection, également effectuée par WILLIS. Ces ganglions, prélevés et inoculés à d'autres cobayes, ne se montrent virulents que le 14^e jour après la surinfection, alors que les ganglions satellites d'une primo-infection identique le sont toujours dès la 24^e heure, et quelquefois avant.

Reste la date d'apparition des bacilles de surinfection dans les *ganglions profonds* et dans les *viscères*. Recherchée par Allen KRAUSE chez des cobayes primo-infectés comme précédemment et surinfectés 28 jours plus tard par voie sous-cutanée avec la même souche virulente H37, la prise des ganglions iliaques, étudiée par inoculation au cobaye, ne s'observe régulièrement qu'après le 7^e jour, celle de la rate après le 17^e, celle du poumon et des ganglions trachéo-bronchiques après le 21^e, alors qu'en cas de primo-infection, les délais correspondants sont de 3 jours, 7 jours et 7 jours. Des résultats comparables ont été obtenus par A. BOQUET et VALTIS. Sauf pour les surinfections extrêmement massives (3 mgr. de bacilles virulents), où la dispersion se fait immédiatement, ces auteurs observent le même retard de la dispersion après primo-infection par le R1 : ils le vérifient après primo-infection par le BCG, une surinfection plantaire par $2,5 \times 10^{-6}$ milligr. de bacilles virulents pratiquée 50 jours plus tard n'essaimant aux ganglions sous-lombaires ainsi qu'aux viscères que le 24^e jour, alors que les témoins primo-infectés présentent une contamination ganglionnaire dès la 5^e heure, et une prise régulière des viscères au 24^e jour. Et lorsque la surinfection est trachéale, le retard s'observe identiquement. Des cobayes primo-infectés par R1 ou par le BCG sont surinfectés par la voie trachéale : pour 10^{-4} milligr. d'une souche virulente (bovine Vallée), la prise des ganglions trachéo-bronchiques et de la rate ne s'observe qu'au 4^e jour, tandis que chez des témoins primo-infectés, elle survient entre la 7^e et la 24^e heure. Si la primo-infection, elle aussi, est faite par voie trachéale, le retard dans la dispersion des germes de surinfection trachéale est à peu près le même.

Dans une autre expérience, A. BOQUET et R. LAPORTE ont abandonné le système qui consistait à pratiquer la primo-infection par une souche peu virulente (R1 ou BCG), ce qui permettait d'affirmer que les bacilles apparaissant dans les viscères étaient bien ceux de la surinfection. Ils ont primo-infecté leurs cobayes par des bacilles bovins très virulents (5×10^{-5} par voie sous-cutané, puis procédé à la surinfection à l'aide de bacilles humains (10^{-4} milligr. dans l'autre patte), et distingué leurs deux souches par les caractères de culture différentiels sur milieu à l'œuf — cultures dysgoniques et lisses pour la souche bovine employée, eugoniques et rugueuses pour la souche humaine. Dans ces conditions, les bacilles de surinfection ne furent décelables dans les ganglions inguinaux satellites du point de surinfection que le 15^e jour, et encore très parcimonieusement (une seule colonie) ; à cette date, ils n'avaient pas encore atteint la rate, alors que chez les témoins primo-infectés les ganglions régionaux étaient pris entre le 3^e et le 7^e jour, la rate dès le 15^e jour.

Toutes ces expériences concordent pleinement. Elles montrent que chez le cobaye, *les bacilles de surinfection se dispersent bien, mais que cette dispersion se fait beaucoup plus lentement que celle des bacilles de primo-infection, et que le ralentissement porte aussi bien sur l'étape lymphatique que sur l'étape sanguinée de la dispersion.*

c) LE SORT DES BACILLES DANS LES ORGANES PROFONDS.

Ici, les résultats observés deviennent beaucoup moins concordants, au moins en apparence. D'ailleurs, peu de travaux ont été, à notre connaissance, consacrés à cet important sujet : citons ceux de M. LURIE, SELTER, FETZER et WEILAND, A. BOQUET et R. LAPORTE, BIELING, SCHWARTZ.

Les résultats ne sont pas les mêmes selon qu'il s'agit du lapin ou du cobaye.

Max LURIE inocule à des lapins par voie intraveineuse 10^{-3} de bacilles humains non virulents pour le lapin. Des expériences préalables lui ont montré qu'au bout de 6 mois, ces bacilles ont pratiquement disparu du foie, de la rate, du rein et de la moelle osseuse, et que leur nombre s'est fortement réduit au niveau du poumon, les quelques bacilles résiduels ne pouvant donc grandement fausser le décompte des germes de surinfection. A la fin du 6^e mois donc, l'auteur surinfecte les lapins par voie intraveineuse : la moitié des animaux avec 10^{-2} milligr. de la même souche de bacilles humains, l'autre moitié avec la même dose de bacilles bovins virulents. Les animaux surinfectés ainsi que des

témoins sont sacrifiés au bout de 1 jour, 1, 2, 4 et 6 semaines, enfin 2 mois après la surinfection ; d'égales quantités de tissu sont ensemencées (en évitant de prendre des fragments de tissu manifestement atteints par la primo-infection) sur les milieux de DORSET et de PETROFF : les colonies apparaissant appartiennent aux bacilles de primo-infection chez les témoins, aux bacilles de surinfection chez les animaux d'expérience.

On observe alors que la teneur des viscères en bacilles n'est nullement la même chez les surinfectés et chez les témoins. En gros, *on voit que chez les animaux surinfectés, la teneur en bacilles est notable le premier jour, mais qu'elle va fortement décroissant pour atteindre quelquefois 0 au bout de quelques semaines, alors que chez les primo-infectés, le nombre initial de bacilles va continuellement croissant, pour atteindre peu à peu des taux considérables.*

Ces résultats sont des plus frappants. Mais suivons encore l'auteur dans le détail des précisions qu'il donne. Tout d'abord, il y a de curieuses différences initiales entre les viscères. Dans le poumon, le taux initial est toujours bien plus élevé que dans les autres viscères, mais il est encore plus élevé chez les surinfectés que chez les primo-infectés — l'immense majorité des bacilles de surinfection injectés par voie intraveineuse paraissant donc d'emblée arrêtés au niveau du poumon.

Ensuite, l'évolution à longue échéance diffère également dans les poumons et dans les autres viscères. Dans le poumon, il y a vraiment un contraste saisissant entre la décroissance continue des bacilles chez les surinfectés et leur croissance continue chez les primo-infectés. Mais dans les autres viscères (le rein mis à part), si la décroissance des bacilles commence très tôt chez les surinfectés et aboutit rapidement à la stérilité totale, la croissance chez les primo-infectés n'est nullement continue; elle s'arrête au bout d'un temps variable — une à deux semaines — pour être suivie d'une décroissance qui peut aller jusqu'à la stérilité totale à la fin du 2^e mois (pour les bacilles humains). Ainsi, la disparition progressive n'est nullement l'apanage des bacilles de surinfection : dans le foie, la moelle osseuse et jusqu'à un certain point dans la rate, elle s'observe tout aussi bien pour ceux de la primo-infection : ce n'est qu'une question de temps.

Enfin, même dans le poumon des surinfectés, la décroissance bacillaire ne va pas toujours jusqu'à la stérilisation. Il persiste souvent des colonies à la fin du deuxième mois, — et si la surinfection a été faite avec des bacilles bovins, leur nombre est même considérable, bien que de beaucoup inférieur à celui observé chez les témoins primo-infectés.

Des résultats comparables ont été observés par A. BOQUET et R. LAPORTE. Ces auteurs inoculent à des lapins par voie intradermique 10^{-4} ou 10^{-5} milligr. de bacilles bovins virulents du

type lisse, et surinfectant par voie intraveineuse, la moitié au 50^e jour par 10^{-2} milligr. de bacilles humains, l'autre moitié au 60^e jour par 5×10^5 milligr. de bacilles bovins du type rugueux, très virulents. Ils sacrifient les animaux 6, 10, 20, 30, 44 et 60 jours après, ensemencent des fragments d'organes exempts de lésions de primo-infection, et ont, du fait des différences d'aspect des colonies, un moyen facile de distinguer les bacilles de surinfection des bacilles de primo-infection, donc d'évaluer avec précision le nombre des premiers. Ils observent alors une rapide décroissance des bacilles de surinfection, qui « tendent à disparaître en quelques semaines de la rate, des reins et des poumons ».

Il apparaît donc que chez le lapin, le sort des bacilles de surinfection inoculés par voie intraveineuse est assez sévère. Deux phénomènes le caractérisent : d'une part — phénomène mis en évidence pour la première fois par BIELING et par SCHWARTZ sur les chiffres de LURIE — fixation presque totale des bacilles au niveau du poumon, puisqu'à la fin de la première journée, le nombre de bacilles pulmonaires est de beaucoup supérieur au nombre de bacilles des autres viscères, et qu'il est bien plus élevé chez les surinfectés que chez les témoins : fixation qui, se produisant somme toute dans le premier réseau capillaire que les bacilles ont à traverser après injection intraveineuse, est vraisemblablement due et à leur captation plus efficace par les histiocytes du poumon, et à d'intenses phénomènes d'ordre inflammatoire, créant comme une barrière locale, réactions conditionnées toutes deux par la primo-infection préalable. L'autre phénomène est la disparition des bacilles de surinfection des viscères, mais disparition lente, progressive, pas toujours totale, davantage attribuable à une inhibition de la reproduction qu'à une bactériolyse véritable.

Chez le cobaye, le sort des bacilles de surinfection n'est pas le même. A. BOQUET et R. LAPORTE, après primo-infection sous-cutanée par 10^{-5} milligr. de bacilles bovins lisses, et surinfection intraveineuse, un mois plus tard, par 5×10^{-4} milligr. de bacilles humains, n'observent nullement une disparition totale des germes de surinfection. Certes, leur nombre n'est pas élevé, mais ne décroît pas sensiblement au cours des semaines. Il y a donc simplement obstacle à leur pullulement. Les expériences de SELTER, FETZER et WEILAND apportent des résultats comparables.

Tels sont les faits actuellement connus sur le sort des ba-

cilles de surinfection dans les viscères. Remarquons qu'ils ne concernent que des surinfections intraveineuses, voie spéciale qui porte les bacilles d'emblée dans les viscères, et leur évite l'habituelle étape tissulaire et lymphatique préalable, ce qui n'est peut-être pas sans importance. Tels quels, ils apprennent que les bacilles de surinfection disparaissent progressivement chez le lapin, et que leur pullulement est fortement inhibé chez le cobaye.

Et maintenant, jetons un coup d'œil d'ensemble sur les quelques faits rapportés. L'immunité de surinfection antituberculeuse prend alors un contour assez précis. Ce n'est pas une expulsion brutale des germes nouveaux venus. Ce n'est pas davantage une bactériolyse comme dans le phénomène de PFEIFFER. *C'est d'abord une énorme accélération de tous les phénomènes réactionnels de l'organisme, qui tient sous sa dépendance un considérable ralentissement des étapes de progression et d'agression du bacille.* (Localement : précocité du nodule de surinfection qui parcourt au galop toutes ses phases évolutives — longue immobilisation bacillaire sur place. Dans les ganglions régionaux : lenteur de l'envahissement ganglionnaire par les bacilles — rapidité de leur hypertrophie une fois l'envahissement survenu. Après injection intraveineuse : arrêt surtout pulmonaire des bacilles, précocité et intensité des phénomènes réactionnels qui les y retiennent). — *Et c'est ensuite une inhibition du pullulement des bacilles* : inhibition certes considérable, locale, ganglionnaire, viscérale — qui se trouve vraisemblablement, comme l'a le premier soutenu ALLEN KRAUSE, sous la dépendance des conditions différentes de nutrition créées par l'intense inflammation des réactions de surinfection, mais qui n'aboutit que dans des conditions strictement déterminées (lapin, voie intraveineuse, certains viscères) à la disparition totale des bacilles, à une authentique stérilisation de la surinfection.

Ces résultats acquis, de multiples questions viennent à l'esprit. Mais nous ne pouvons les aborder ici — elles nous entraîneraient trop loin de notre sujet.

B. — Les variations de l'immunité

C'est d'un tout autre point de vue qu'il importe d'examiner maintenant la question de l'immunité. Jusqu'ici, nous

ne nous sommes posé que le problème de son mécanisme. Or, un autre problème subsiste, non moins important : celui de ses conditions d'apparition. Il a été entièrement laissé de côté dans le paragraphe précédent. Certes, les effets de la surinfection y étaient étudiés dans des conditions bien variables de primo-infection comme de surinfection (doses infectantes, voies d'introduction, virulence des souches, délais entre primo-infection et surinfection) — mais la raison d'être de ces expériences n'était nullement de montrer l'incidence de ces variations sur l'immunité produite. Il ne s'agissait que de surprendre son apparition, puis de démontrer ses rouages, et les conditions d'expérience n'étaient étudiées que pour rendre plus intenses, plus facilement identifiables, plus aisément disséquables les phénomènes d'immunité.

Or, comme nous l'avons déjà indiqué au début, *les conditions d'expérience tiennent justement sous une étroite dépendance les caractères au moins quantitatifs de l'immunité*. Pour le degré d'immunité produit, il n'est pas indifférent que la primo-infection ait été faite avec des doses bacillaires très fortes ou très faibles, avec des souches virulentes ou atténuées, chez le cobaye ou chez le mouton ; il n'est pas indifférent que la surinfection soit forte ou faible, aérienne ou sanguine, précoce ou tardive. Et l'importance de ces conditions d'expérience apparaît plus grande encore si l'on songe que par certaines d'entre elles, on se rapproche des conditions d'infection naturelles, et que c'est à la connaissance de l'immunité apparaissant dans celles-là que sert toute l'expérimentation immunologique.

Une autre étape des connaissances immunitaires est ainsi tout naturellement atteinte. Dans la première, l'immunité — pressentie cliniquement et démontrée expérimentalement — est reproduite et explorée sous un grossissement tel que ses moindres finesses deviennent, dans la mesure du possible, accessibles à l'analyse. De vives lumières sont ainsi apportées : mais elles éclairent une sorte d'*immunité-abstraction*, créée par l'expérimentateur pour les besoins de la connaissance. Or, bien d'autres immunités existent encore, celles-là moins favorables à l'analyse, mais plus proches de celles observées dans l'infection naturelle, et par là non moins dignes d'intérêt : c'est à leur mise en évidence que s'attachent les expériences rapportées ci-dessous. Elles constituent, au-

tant que les précédentes explorant le mécanisme de l'immunité, un des grands apports de l'expérimentation d'après-guerre.

Voyons donc comment varie l'immunité antituberculeuse selon la voie d'inoculation, la dose bacillaire, le délai entre primo-infection et surinfection, la virulence des souches, enfin l'animal d'expérience employé.

a) SELON LA VOIE D'INOCULATION.

Déjà la voie d'introduction des germes de surinfection établit le caractère relatif à l'immunité. Les expériences de A. BOQUET montrent que chez des cobayes primo-infectés par voie conjonctivale (10^{-3} milligr. d'une souche virulente), la surinfection *intra-testiculaire* (10^{-3} milligr. d'une souche virulente) détermine des lésions de haute gravité quel que soit le moment auquel elle est pratiquée. Même au 46^e jour après l'infection initiale, date à laquelle on s'attendrait à trouver une forte immunité de surinfection, les lésions testiculaires produites sont précoces et importantes : il y a de volumineux foyers caséux, le péritoine se prend, les ganglions inguinaux satellites sont toujours gros et caséifiés, les ganglions lombaires le sont quelquefois : « Toutes conditions égales d'ailleurs », écrit A. BOQUET (Mém. cité, p. 23), « contrairement à ce que l'on constate dans le derme et dans le tissu conjonctif sous-cutané, les réactions d'infection l'emportent (au niveau du testicule), et souvent de beaucoup, sur les réactions d'immunité et sur les processus cicatriciels. Il apparaît donc que si l'immunité conférée par la tuberculose est liée à l'intervention des monocytes d'origine sanguine et des cellules phagocytaires contenues dans les tissus, elle dépend non moins étroitement des tissus intéressés ».

Premier point acquis : l'immunité varie donc selon la voie d'introduction des germes de surinfection. Plus exactement, efficace pour certaines d'entre elles, elle est inefficace pour d'autres.

b) SELON LA DOSE BACILLAIRE.

Les doses bacillaires interviennent également, celles de la primo-infection comme celles de la surinfection.

Si la *surinfection est massive*, l'immunité ne constitue qu'un barrage tout à fait insuffisant. Pour une dose surinfectante de 3 milligr. de bacilles virulents (inoculée au cobaye 50 jours après

primo-infection sous-cutanée par R1), la dispersion des bacilles de surinfection était presque immédiate dans l'expérience déjà citée de A. BOQUET et VALTIS. Bruno LANGE et LYDTIN montrent qu'après primo-infection intracutanée par 10^{-5} milligr. d'une souche virulente, une surinfection aérienne forte ($1/10^{\circ}$ de milligr. de bacilles virulents par cc. de spray) détermine le même nombre de foyers pulmonaires chez les surinfectés que chez les témoins, seule la caséification étant absente chez les premiers — alors que dans les mêmes conditions, une surinfection 10 fois moins forte ($1/100$ de milligr. de bacilles par cc. de spray) se heurte à une immunité presque complète.

Ainsi, les surinfections massives rompent les digues les plus solides que leur oppose l'immunité. Ce fait, maintes fois observé en clinique humaine et vétérinaire, est d'ailleurs accepté par tous les auteurs.

Les variations de la *dose de primo-infection* n'importent que dans une moindre mesure s'il s'agit d'une souche normalement virulente. Pour les doses bacillaires très faibles (10^{-7} milligr. par exemple, par voie intradermique ou sous-cutanée), l'animal est presque toujours tuberculisé, mais très lentement. Dans ces conditions, l'immunité n'apparaît que lentement, mais une fois que la tuberculose de primo-infection a atteint une certaine étendue, l'immunité est aussi forte que celle conférée par les doses d'emblée fortes.

c) SELON LE DÉLAI ENTRE PRIMO-INFECTION ET SURINFECTION.

Ce délai est très important à considérer. Mais les variations que présente l'immunité en fonction de ce facteur ne sont pas les mêmes selon qu'il s'agit d'une souche de primo-infection virulente ou d'une souche atténuée.

N'envisageons pour l'instant que l'immunité après *primo-infection virulente*. A. BOQUET montre que chez le cobaye, après primo-infection plantaire par 10^{-4} milligr. de bacilles virulents, la surinfection par $2,5 \times 10^{-5}$ milligr. de bacilles virulents dans le flanc droit détermine, si elle est pratiquée le 12^e jour (allergie nulle), des effets pratiquement comparables à ceux d'une primo-infection (ulcère local, adénites caséuses même à distance) ; au 23^e jour (intradermo-réaction papuleuse), on observe un ulcère local pouvant guérir, ainsi que des adénites caséuses de voisinage ; au 35^e jour (intradermo-réaction hémorragique), un ulcère à évolution plus rapide, avec atteinte scléro-caséuse des ganglions ; au 44^e jour (la dose surinfectante étant ici de 10^{-4} milligr.),

outre une réaction allergique très rapide, un ulcère local à évolution quelquefois favorable et une réaction cette fois très faible des ganglions, ; au 55° jour, une nécrose locale guérie en trente jours, sans atteinte ganglionnaire ; au 90° jour (la primo-infection étant faite par 10^{-6} , la surinfection par 10^{-4} milligr.), une nécrose locale en régression au 6° jour, et pratiquement guérie au 25°, sans prise aucune des ganglions. Ainsi, l'immunité apparue au bout d'un temps assez rapide, est encore très faible lorsque l'allergie est déjà forte, mais elle va croissant alors même que l'allergie a atteint son degré maximum, puis rejoint un certain palier autour duquel elle ne présente plus que d'insignifiantes oscillations.

Pour l'immunité après primo-infection non virulente, le facteur temps sera étudié dans le paragraphe suivant, en même temps que les autres problèmes soulevés par ce genre de primo-infections.

d) SELON LA VIRULENCE DE LA SOUCHE DE PRIMO-INFECTION.

Soulignons d'emblée l'importance de ce facteur. Car ce n'est qu'avec des souches bacillaires atténuées que l'on peut reproduire chez le cobaye des tuberculoses localisées et régressives, se rapprochant de celles habituellement données par la primo-infection de l'homme. Il y a là une considération capitale, à laquelle on ne saurait trop prêter attention. Nous la développerons d'ailleurs plus amplement par la suite. Et bien que, même dans ces conditions privilégiées, l'assimilation ne puisse être totale entre la tuberculose expérimentale du cobaye et la tuberculose occulte naturelle de l'homme (résistance naturelle moindre du cobaye, lésions plus étendues, délais moins longs — sans compter, comme le souligne Bruno LANGE, que la tuberculose localisée à bacilles atténués d'une espèce réceptive n'est pas nécessairement la même chose que la tuberculose localisée à bacilles virulents d'une espèce résistante), il n'en reste pas moins que c'est par l'emploi de souches primo-infectantes peu virulentes que l'expérimentation sur le cobaye se rapproche le plus des conditions humaines.

C'est à Bruno LANGE et LYDTIN que l'on doit les expériences les plus systématiques entreprises dans de pareilles conditions. Ces auteurs emploient comme souche de primo-infection la Kh de Copenhague — souche passablement atténuée puisque inoculée dans le derme à la dose de 10^{-7} ou 10^{-6} milligr., elle ne donne que des lésions locales et quelquefois régressives (deux animaux sûre-

ment tuberculisés ne montrent pas trace de lésions après 9 mois, beaucoup survivent après 13 mois).

L'immunité apparaissant après primo-infection par cette souche présente les caractères suivants : *elle est relativement lente à venir*, puisque 5 semaines après primo-infection intradermique, la surinfection par une souche virulente (10-7 milligr. par voie intradermique) détermine encore quelquefois des chancres locaux, une prise ganglionnaire il est vrai tardive, ainsi qu'une hypertrophie de la rate. Même plus tard, *elle est loin d'être totale*, puisqu'une surinfection identique pratiquée au deuxième ou troisième mois, tout en supprimant presque toujours le chancre et tout en atténuant fortement la prise ganglionnaire, détermine encore une tuberculose généralisée chez 2 animaux d'expérience sur 5. Par voie intratrachéale, la surinfection pratiquée au même moment donne des lésions ganglio-pulmonaires certes bien moins marquées que celles des témoins, *mais l'un des animaux d'expérience succombe un an plus tard à une tuberculose généralisée mortelle partie du poumon*. Enfin, comme nous l'avons déjà dit plus haut, l'immunité est *totalement inefficace* devant les fortes doses surinfectantes, — après inhalation d'un spray contenant 1/10^e de milligr. de bacilles par cc., lésions aussi graves que chez les témoins, — alors qu'après une primo-infection virulente, la même surinfection, tout en déterminant des lésions graves, rencontre encore une certaine résistance.

Les mêmes défaillances dans l'immunité s'observent lorsque d'autres souches atténuées sont employées pour la primo-infection: RI de Trudeau, BCG, l'immunité étant d'autant plus faible que l'atténuation de virulence est plus marquée.

Mais un point particulièrement important reste à élucider : ce que devient l'immunité *longtemps* après infection par de pareilles souches.

C'est qu'en effet, on assiste alors souvent à une extinction de la sensibilité tuberculinique des cobayes infectés, équivalant vraisemblablement à une guérison bactériologique de leurs lésions de primo-infection. Quels sont à ce moment les effets d'une surinfection ? Peu d'auteurs semblent s'être préoccupés de ce problème. Citons d'abord les expériences de BALDWIN et GARDNER. Elles concernent presque toutes des surinfections de cobayes tuberculisés depuis 11 à 24 mois par la souche peu virulente RI ; chez la plupart des animaux, la sensibilité tuberculinique conférée par la primo-infection a depuis longtemps disparu. Primo-infection et surinfection sont faites par voie d'inhalation, la surinfection à l'aide de bacilles virulents. Malgré l'extinction de la sensibilité tuberculinique, l'immunité semble de prime abord appréciable, puisque les animaux sacrifiés au 3^e mois présen-

tent bien moins de lésions que les témoins. *Mais 2 animaux auxquels on accorde une survie de 5 mois en présentent autant que les témoins* — ce qui montre clairement que toute l'atténuation apportée à la surinfection se réduit à un ralentissement de son évolution. — Un point particulièrement important est soulevé par ces expériences : celui de la *rapidité de réapparition de la sensibilité tuberculinique* après la surinfection. La sensibilité tuberculinique des animaux de la série 5 étant éprouvée au 10^e jour après la surinfection, on constate que contrairement aux témoins, tous encore anergiques, *les animaux surinfectés réagissent tous fortement*. Dès ce moment, BALDWIN et GARDNER émettent l'avis qu'après primo-infection éteinte, une réinfection entraîne une plus rapide positivation des réactions tuberculini-ques.

Les belles recherches de WILLIS arrivent aux mêmes conclusions. Il s'agit de surinfections de cobayes primo-infectés depuis 12 à 30 mois par la souche R1, avec forte diminution de la sensibilité tuberculinique chez les uns, disparition totale chez les autres. Ces expériences renseignent d'une part sur l'immunité persistant après extinction de la primo-infection, d'autre part sur la rapidité de réapparition des réactions tuberculini-ques. Pour ce qui est de l'immunité, elle paraît encore extrêmement forte, à peu près d'intensité égale que la sensibilité tuberculinique persiste ou non. Les animaux sacrifiés à la fin du troisième mois, montrent en effet des lésions bien moins étendues que les témoins. *Mais, et la remarque est capitale, tous les animaux de ces expériences ont été sacrifiés trois mois après la surinfection*. Or les constatations de BALDWIN et GARDNER, de BRUNO LANGE et LYDTIN, surtout celles de ALLEN KRAUSE, portant sur des animaux identiquement primo-infectés et surinfectés, mais laissés en vie de longs mois (9 à 12) après la surinfection, permettent d'affirmer que les animaux de WILLIS auraient fini par succomber à leur tuberculose de surinfection comme les témoins, simplement avec un retard considérable.

Quant à la réapparition de la sensibilité tuberculinique, elle se fait dans ces expériences avec une rapidité saisissante. Chez des animaux primo-infectés depuis deux ans, insensibles même à une dose de tuberculine double de celle injectée habituellement, *on observe dès le quatrième jour après la surinfection virulente, une réactivité hautement prononcée à la tuberculine* — alors que les témoins primo-infectés avec la même dose de bacilles virulents ne positivent leur réaction que vers le quinzième jour. Et cette énorme accélération de la sensibilisation à la tuberculine n'est pas un phénomène accidentel, mais s'observe de manière constante chez tous les animaux surinfectés.

Nous verrons plus loin l'énorme importance que revêt ce phénomène. Pour l'instant, concluons ces lignes consacrées

aux primo-infections peu virulentes en disant qu'elles confèrent au cobaye une immunité de surinfection nettement moindre que celle donnée par les souches de virulence normale. La relativité de cette protection n'est observable que si l'on accorde aux animaux une survie suffisamment longue. Mais telle quelle, elle persiste très longtemps.

e) SELON L'ANIMAL D'EXPÉRIENCE.

C'est ici que les différences d'immunité deviennent les plus considérables, et c'est ici également qu'elles prennent le plus d'importance, puisqu'elles montrent avec quelle prudence il faut appliquer les faits expérimentaux à la pathologie humaine. La presque totalité des faits rapportés jusqu'ici concernent le cobaye.

Déjà chez le *lapin*, l'immunité est dans l'ensemble nettement moindre. A. BOQUET montre qu'après primo-infection plantaire par 10^{-2} ou 10^{-3} milligr. de bacilles bovins virulents (dose qui n'aboutit pas nécessairement au développement de lésions viscérales durables), la surinfection intraveineuse par 10^{-2} ou 10^{-3} milligr. de bacilles bovins virulents pratiquée au 55^e jour détermine des lésions pulmonaires aussi importantes que celles des témoins. Si la dose primo-infectante est de 5×10^{-2} milligr. la surinfectante (injectée par voie intraveineuse au 60^e jour) de 10^{-4} milligr., les lésions pulmonaires et rénales sont moins marquées que chez les témoins. Mais après primo-infection sous-cutanée et surinfection trachéale (10^{-3} milligr. au 51^e jour), les lésions pulmonaires sont de peu inférieures à celles des témoins; et après primo-infection dermique et surinfection intraveineuse (5×10^{-4} milligr. au 41^e jour), il n'y a pas trace de différence entre les surinfectés et les témoins.

Ainsi, le degré d'immunité conféré au lapin par une première inoculation de bacilles même hautement virulents ne peut se comparer à celle qu'accuse le cobaye dans des conditions identiques. La différence est considérable. Mais n'y a-t-il pas contradiction entre cette notion et celle, précédemment développée, d'une tendance à la disparition progressive des germes de surinfection chez le lapin, et de leur persistance chez le cobaye? Nous ne le pensons pas. Car autre chose est l'évolution des bacilles, autre chose l'évolution des lésions. Même dans la primo-infection du lapin, et même lorsque cette primo-infection est faite par le bacille bovin, auquel le lapin est si sensible qu'il succombe à son introduction intraveineuse avec d'innombrables lésions dans ses viscères, la tendance à la disparition des bacilles dans certains organes se manifeste clairement, comme l'a

développé Max LURIE et comme le signalent A. BOQUET et R. LAPORTE. Fait qui souligne combien complexe est le déterminisme des lésions tuberculeuses, combien nombreuses les causes qui président à leur édification. On peut aussi dire qu'il faut distinguer en tuberculose une *immunité de surinfection anti-bacilles*, plus forte chez le lapin que chez le cobaye, et une *immunité de surinfection anti-lésions*, qui est évidemment celle qui compte, et que le cobaye développe bien plus fortement que le lapin.

Nous en arrivons aux remarquables expériences de Bruno LANGE sur le mouton. On ne saurait trop souligner leur importance, car outre qu'elles portent sur un animal assez résistant à la tuberculose, elles ont été faites dans des conditions qui se rapprochent fortement de celles de l'infection naturelle.

Passons rapidement sur les *surinfections massives* par voie intraveineuse (1/20 de milligr. de bacilles bovins virulents). Contrairement à ce qu'avait observé autrefois ROEMER, Bruno LANGE a vu tous ses animaux, sauf un seul, succomber en 16 à 24 jours à une tuberculose généralisée, quelles qu'aient été les modalités et le recul de la primo-infection (plusieurs années ou plusieurs mois, les réactions tuberculiniques étant encore toutes positives).

Mais c'est aux *surinfections bénignes*, par les voies de pénétration naturelles du bacille, que s'attache le plus d'intérêt. Le nombre de moutons employés est de 10. La *primo-infection* a été faite 7 fois par de très faibles doses de bacilles bovins virulents, injectés par voie trachéale (une ou deux fois 10^{-6} ou 10^{-7} milligr.); 3 fois, par des inoculations intraveineuses importantes dont les animaux ont guéri (1/20 à 1/50 de milligr.). La *surinfection* est pratiquée 3 fois par voie trachéale (3 à 20 fois 10^{-7} milligr. de bacilles bovins à peu de jours d'intervalle, dose très faible), 7 fois par voie digestive (2 fois 5 ou 10 milligr. de bacilles bovins, à peu de temps d'intervalle, dans du lait ou dans une betterave, dose faible pour cette voie). L'*intervalle* entre la primo-infection et la surinfection est de 1 an à 6 ans $3/4$; en moyenne, de 4 ans. L'*allergie*, à ce moment, a déjà disparu chez 2 animaux d'expérience et persiste chez 7 autres. Les animaux sont *sacrifiés* quelques semaines ou quelques mois (4 à 6) après le début de la surinfection.

Dans ces conditions, les effets de la surinfection sont des plus remarquables. Certes, 4 animaux n'en accusent pas trace (macroscopiquement !) — mais le taux d'échecs étant plus élevé pour les surinfections digestives que pour les respiratoires (3 sur 7 contre 1 sur 3), on peut se demander s'il n'y a pas lieu d'incriminer en partie l'infidélité de la voie d'introduction digestive. De toute

manière, les 6 autres animaux montrent d'indiscutables lésions de tuberculose récente. Elles sont moins volumineuses que les lésions résiduelles de la primo-infection : elles n'en sont pas moins nettes. Dans les surinfections respiratoires, elles consistent en rares foyers miliaires du poumon (2 ou 3) et en toutes petites caséifications trachéo-bronchiques; dans les surinfections digestives, ce sont uniquement de petits foyers caséeux ganglionnaires rétro-pharyngiens ou mésentériques, une accidentelle aspiration pulmonaire mise à part. — Le recul de la primo-infection joue peut-être un rôle, puisque chez un animal primo-infecté depuis un an seulement, la surinfection ne donne rien. — Enfin, il est à souligner que les surinfections n'ont entraîné aucune espèce de maladie : il n'y a eu ni fléchissement pondéral ni élévation thermique, et c'est en pleine santé que les animaux ont été sacrifiés.

On ne saurait trop insister sur l'exceptionnel intérêt de ces expériences. De par l'animal employé, les modalités de la primo-infection mise en œuvre, son recul, les doses bacillaires de la surinfection et leur voie d'introduction, elles représentent, de beaucoup, celles se rapprochant le plus des conditions réalisées dans l'espèce humaine. A ce titre, elles ont plus d'importance que les plus savants stratagèmes essayés sur le cobaye — en emploierait-on 10.000 — et méritent plus d'attention que les plus subtils raisonnements. D'importantes différences subsistent, c'est évident — différences de susceptibilité d'espèce, d'âge, recul encore insuffisant de la primo-infection, survie trop courte après la surinfection. Elles n'en montrent pas moins clairement ce que peut faire la bénigne surinfection naturelle chez un animal résistant, bien portant, tuberculisé, mais non tuberculeux : donner de très petits foyers ganglionnaires et viscéraux, *donc renouveler pour ainsi dire la provision de l'organisme en bacilles tuberculeux* — et passer sans devenir malade.

Ne négligeons pas l'autre problème étudié dans ces mêmes expériences de Bruno LANGE. Plusieurs auteurs (GRAEFF, FRAENKEL, REDEKER, A. DUFOURT) ont émis l'hypothèse que sans donner de nouvelles lésions, les surinfections humaines agissent à la manière d'injections trop fortes de tuberculine, dont l'effet néfaste sur les lésions tuberculeuses même torpides n'a été que trop cruellement démontré. Au moins pour les surinfections du mouton — réalisées par Bruno LANGE dans des conditions si proches de celles de l'homme —, cette hypothèse ne peut être maintenue. En effet, aucune des surinfections n'a été suivie du mouvement

fébrile qu'une trop forte injection de tuberculine aurait immanquablement donné. D'autre part, en faisant absorber à ses moutons primo-infectés d'énormes doses de bacilles morts (1 cg.) par les voies d'infection naturelles (nez, bouche), Bruno LANGE n'a jamais observé d'effets défavorables sur les lésions préexistantes. Et même dans ces conditions, il n'a obtenu que très exceptionnellement des réactions thermiques. Les bacilles de surinfection pénètrent donc à des doses et par des voies qui interdisent d'assimiler leur action à celle de trop fortes injections de tuberculine.

Tels sont les principaux faits qu'il était utile de rapporter à propos du mécanisme et des variations de l'immunité. De leur lecture peut résulter une certaine confusion. Car quelle image garder de l'immunité de surinfection anti-tuberculeuse si tout peut la faire varier ? Une image, pensons-nous, qui, pour être, dans ses détails, aussi mouvante que les conditions qui la tiennent sous sa dépendance, n'en présente pas moins certains grands traits permanents.

Chez le *cobaye*, animal d'expérience le plus sensible à la tuberculose, l'immunité de surinfection est d'autant plus forte que la souche primo-infectante est plus virulente, inoculée depuis plus longtemps et à une plus forte dose — qu'en d'autres termes une plus intense *maladie* tuberculeuse a été la conséquence de la primo-infection. La protection conférée au cobaye par les tuberculoses régressives que donnent les souches peu virulentes a certes des effets frappants pendant des semaines et des mois, mais elle n'empêche pas la surinfection virulente d'entraîner finalement la mort. Ce n'est qu'une question de temps. L'immunité ralentit notablement l'évolution des choses, mais ne la supprime point. Tout se passe comme si, pour une dose bacillaire, une voie d'introduction, un cobaye et des conditions de vie donnés, la quantité de tuberculose amenant la mort, produite en un temps X chez l'animal neuf, 2 X après une certaine primo-infection, 3 X ou n X après une autre, *restait toujours la même, comme immuablement fixée d'avance*, véritable film achevé avant l'heure, dont les infections préalables n'arriveraient qu'à ralentir la projection, sans jamais la suspendre. Et peut-être même l'immunité après primo-infection *virulente* n'est-elle pas d'essence différente de celle-là, le ralentissement atteignant simplement un degré tel que la maladie seconde n'a presque pas commencé son cours alors que la maladie pre-

mière a déjà achevé le sien, ou que l'animal a succombé de vieillesse. Mais peut-être aussi les choses changent-elles alors réellement en profondeur, l'animal devenant comme d'une autre espèce devant la tuberculose.

De toute manière, seules les *maladies* tuberculeuses confèrent au cobaye une protection dont les effets se prolongent sur toute sa vie — sur toute sa survie plus exactement. Certes, il ne faut pas négliger pour cela les appréciables ralentissements d'évolution qu'impriment aux surinfections les primo-infections *non virulentes* — à un animal dont la vie entière ne dure que 3 ou 4 ans, il n'est pas indifférent d'être enlevé de tuberculose en un an plutôt qu'en 2 mois ! Mais d'une immunité au sens littéral du mot, il ne saurait être question.

Quant aux *espèces plus résistantes*, elles montrent les mêmes différences d'immunité de surinfection selon qu'elles ont reçu une primo-infection progressive ou une primo-infection régressive, finalement guérie. Ici encore, la maladie tuberculeuse protège là où l'infection bénigne ne protège point. Mais remarquons bien que l'immunité de surinfection de ces espèces, c'est-à-dire *l'accroissement* de résistance que leur confère la primo-infection, est d'autant plus faible que leur résistance naturelle à la tuberculose est plus forte — et il ne peut en être autrement. Que ce faible accroissement puisse, en s'ajoutant à la forte résistance naturelle de l'espèce, protéger l'animal contre une surinfection qui l'aurait sûrement emporté auparavant, la chose n'est pas douteuse, et rend hautement recommandable l'acquisition, spontanée ou imposée, de primo-infections bénignes jusque dans les espèces les plus résistantes, si elles sont exposées à la tuberculose. Mais il n'en reste pas moins que le principal mérite de ces protections efficaces revient à la résistance naturelle de l'espèce, et non à son accroissement par la primo-infection, qui n'a fait que renforcer un édifice bien souvent d'une solidité à toute épreuve par lui-même.

Et maintenant, voyons brièvement les enseignements qui se dégagent des faits expérimentaux pour la réinfection tuberculeuse de l'homme.

III. — Enseignements des faits expérimentaux pour la pathologie humaine

En quoi les faits développés ci-dessus facilitent-ils la compréhension des modalités et du rôle de la réinfection tuberculeuse en pathologie humaine ?

On ne peut encore prétendre suivre à la lumière des données expérimentales toutes les étapes de la réinfection humaine : trop d'éclaircissements manquent encore, et la synthèse ainsi édifiée serait entachée d'un caractère bien hypothétique. Mais déjà, certains faits apparaissent clairement — ceux concernant *l'existence et les caractères* des lésions de réinfection. Et certaines hypothèses s'imposent impérieusement — celles concernant *les rapports des réinfections avec l'allergie tuberculinique*.

A. — Ce que l'expérience apprend quant à l'existence et l'allure des lésions de réinfection

a) D'abord, leur *existence* devient irrefutable. Trop d'auteurs pensent encore qu'en atteignant l'homme après la primo-infection, le bacille serait incapable de donner des lésions. D'autres croient qu'il n'agit qu'à la manière d'une trop forte injection de tuberculine. Hypothèses toutes deux insoutenables. La seconde est controuvée par les expériences de Bruno LANGE. La première l'est par l'ensemble des faits expérimentaux, qui établissent avec un impressionnant accord que quelles que soient les conditions d'expérience — dose bacillaire, voies de pénétration, délai, animal — les bacilles de réinfection virulents déterminent bien des lésions. Si les faits anatomo-pathologiques n'en démontraient déjà l'existence, les faits expérimentaux la postuleraient fortement.

b) *Leur siège*. — Les expériences relatées s'accordent pour assigner aux bacilles de réinfection un plus long séjour sur place et une plus lente dispersion. Corollaire de ceci, toutes montrent, à de rares exceptions près, l'apparition d'une lésion locale au point de dépôt du bacille (cutané, sous-cutané, pulmonaire, testiculaire, etc.), lésion certes souvent minime.

La seule exception systématique est fournie par la voie digestive — dont on sait justement l'infidélité même au cours de la primo-infection, les bacilles pouvant alors ou traverser le tube digestif dans toute sa longueur sans s'y arrêter, ou, franchissant la muqueuse digestive, ne donner de lésion que dans les ganglions mésentériques, réduisant le complexe primaire à sa seule part ganglionnaire. Cette seconde éventualité a certes fort peu de chance de persister pour la réinfection, — la fréquence des ulcérations du grêle chez les tuberculeux pulmonaires montrant justement la quasi-impossibilité de cette traversée occulte de la muqueuse, fait d'ailleurs conforme à la notion de la plus longue persistance sur place des germes lors de la surinfection (ce qui leur donne, dans l'intestin comme ailleurs, plus de chances de développer leurs effets pathogènes). Mais la première éventualité, traversée du tube digestif sans arrêt, peut toujours se réaliser, d'où la possibilité d'échec des réinfections digestives. — Pour toutes les autres, il reste qu'il y a lésion locale. Chez l'homme, comme la grosse majorité des lésions primaires est pulmonaire et que les voies de pénétration du bacille n'ont aucune raison de changer après la primo-infection, la plupart des lésions de réinfection, dans nos pays du moins, doivent être de siège pulmonaire, ce que l'anatomie pathologique confirme pleinement.

c) *Leur volume.* — Les expériences rapportées, dans la mesure où elles font attention à ce point, indiquent toutes qu'à conditions égales, les lésions de réinfection sont un peu plus petites que celles de primo-infection. Dans les expériences de Bruno LANGE sur le mouton, la différence est même assez nette. Il est vrai que l'ancienneté plus grande de la primo-infection a toutes chances d'atténuer cet écart. Mais on n'en comprend pas moins pourquoi les lésions humaines de réinfection sont si petites.

d) *Leurs caractères histologiques.* — Soyons très prudent sur ce chapitre. C'est qu'en tuberculose, les réactions tissulaires et cellulaires ne sont nullement les mêmes d'une espèce à l'autre. Et si, pour l'une d'entre elles, elles changent entre primo-infection et réinfection, on ne peut nullement conclure qu'elles fassent de même dans les autres, et que le changement soit identique. Les études d'histologie expérimentale de la réinfection, si bien faites soient-elles, n'ont donc qu'une portée restreinte pour la pathologie humaine. On ne peut retenir que ceci : c'est que les réinfections expérimentales sur le mouton produisent des lésions caséeuses. Cela se retrouve dans l'espèce humaine. Mais pour les carac-

tères histologiques distinctifs assignés aux réinfections par certains : inflammation plus étendue, intervention d'autres éléments cellulaires, précocité de cette intervention, autres modalités d'apparition du collagène, rareté de la calcification, absence d'ossification — il apparaît que les unes sont particulières à certaines espèces, les autres caractéristiques de certains âges, les troisièmes consécutives à des primo-infections graves — tout cela ne s'appliquant donc pas à la réinfection humaine latente considérée dans son ensemble. Nous avons longuement insisté là-dessus au chapitre III. Il ne semble pas y avoir, chez l'homme, d'importantes différences histologiques entre les lésions latentes de primo-infection et celles de réinfection. Il est vrai que ces lésions ne sont habituellement vues qu'au terme de leur évolution, en état de cicatrisation avancée — ce qui rend tout de même possible que la rapidité d'évolution et les étapes histologiques parcourues ne soient pas rigoureusement les mêmes.

e) *La prise des ganglions satellites.* — Ici encore, il faut beaucoup de circonspection. Les conditions de la circulation lymphatique varient en effet avec l'espèce, avec l'organe, avec l'âge : et un changement du comportement ganglionnaire devant la réinfection ne peut être, sous peine d'erreur grossière, envisagé sans qu'il soit étroitement tenu compte de ces facteurs.

1) Rappelons les faits *expérimentaux*. Chez le *lapin*, les ganglions du médiastin sont si rudimentaires — presque tout le tissu lymphoïde étant concentré dans le poumon — que cet animal ne peut servir à élucider le point qui nous occupe. — Chez le *mouton*, les expériences de Bruno LANGE montrent bien qu'il y a, lors de la réinfection, atteinte caséuse des ganglions, mais cette atteinte *est bien moins importante que celle donnée par une primo-infection comparable*. — Chez le *cobaye*, il résulte non moins clairement de l'ensemble des expériences rapportées, que l'atteinte ganglionnaire de la réinfection est beaucoup moins importante que celle de la primo-infection. Pour les infections *cutanées* et *sous-cutanées*, la chose a été notée par tous les expérimentateurs. Sans doute Bruno LANGE insiste-t-il, et à juste titre, sur les adénites que produit tout de même la réinfection, montre-t-il leur constance, leur relative importance, qui est souvent plus grande que celle de la lésion apparue à la porte d'entrée des bacilles : mais il ne veut que réagir contre la conviction si répandue en Allemagne, de leur absence totale, et nullement nier qu'elles sont beaucoup moins importantes que celles d'une primo-infection com-

parable, point qui seul est en discussion ici. — La réinfection *intra-testiculaire* détermine, comme A. BOQUET l'a montré, une prise ganglionnaire assez importante; mais c'est par cette voie que la relative immunité opposée à une surinfection est justement le plus souvent en défaut, ce qui concorde avec le comportement ganglionnaire. — Pour la *voie aérienne* enfin, les différences notées au niveau des ganglions médiastinaux redeviennent importantes, moins importantes toutefois que pour la voie sous-cutanée, — ce qui s'explique sans doute par l'active circulation lymphatique pulmonaire du cobaye (Allen KRAUSE, WILLIS), démontrée par le calibre de ses lymphatiques, l'importance des dispositifs musculaires qui y assurent la progression de la lymphe, le volume des ganglions médiastinaux, toutes conditions qui permettent une facile arrivée des germes pulmonaires, seraient-ils de surinfection, dans les ganglions du médiastin, qui doivent en souffrir plus fortement. Les différences entre adénites médiastinales de primo-infection et de surinfection, pour être relatives, n'en sont pas moins indiscutables. Avec A. SAENZ, nous l'avons démontré pour la tuberculose *spontanée* d'inhalation du cobaye, dont l'énorme atteinte ganglionnaire médiastinale — adénite de primo-infection — s'oppose à l'atteinte ganglio-médiastinale bien moindre de la tuberculose d'inoculation sous-cutanée habituelle — adénite de surinfection endogène. Et pour les surinfections aériennes exogènes, tous les observateurs ont vu qu'il en est de même. *Il est donc indiscutable que, chez le cobaye, les ganglions se prennent bien moins gravement lors des surinfections que lors de la primo-infection.* Est-il besoin de montrer qu'il n'y a là que le corollaire de la plus lente dispersion des germes de surinfection, ainsi que de la gêne de leur pullulation ! Il tombe sous les sens que si les bacilles de surinfection n'arrivent aux ganglions que tardivement et en petit nombre, ils ne peuvent y déterminer des lésions comparables à celles données par l'énorme et précoce envahissement bacillaire de la primo-infection.

2° Voyons maintenant ce qu'il en est *chez l'homme*. Les faits humains concordent parfaitement avec les faits expérimentaux. Ne nous occupons ici que de la seule tuberculose latente. Lorsqu'elle est de primo-infection, sa séquelle ganglionnaire est presque toujours macroscopiquement évidente ; alors que, étant de surinfection, elle atteint les ganglions d'une manière si discrète que leur altération reste macroscopiquement invisible, et que seuls les résultats positifs de l'inoculation viennent mettre en évidence la participation ganglionnaire aux processus de réinfection. Nous avons tellement insisté sur ces faits aux chapitres III, X et XIII, que nous ne pouvons recommencer à en parler ici.

Mais disons bien que dans ce changement radical du comportement ganglionnaire, les raisons *spécifiques* — dispersion plus lente, pullulement moindre des germes de réinfection — ne sauraient, chez l'homme, jouer le rôle exclusif qu'elles jouent chez le cobaye, puisque l'immunité de surinfection reste toujours, chez l'homme non *malade* de tuberculose, très inférieure à ce qu'elle est chez le cobaye. Si l'on observe malgré cela une remarquable protection ganglion-médiastinale lors de la réinfection humaine, c'est parce que de puissantes raisons *non spécifiques* s'ajoutent aux autres ; et d'abord toutes celles concernant *l'encombrement de la circulation lymphatique pulmonaire* avec l'âge : encrassement des voies lymphatiques du poumon par de multiples poussières, oblitérations et scléroses consécutives, déviations du courant lymphatique, hyperplasie progressive du tissu lymphoïde du poumon (mise en évidence par W. SNOW MILLER et s'opposant à l'atrésie lymphoïde des autres organes), toutes altérations attribuables à la constante action irritante des poussières, et faisant que les bacilles de réinfection inhalés ne peuvent progresser qu'avec une très grande lenteur, restent exposés en route à mille dangers de mort, et n'arrivent aux ganglions que quelques-uns là où ils sont partis du poumon par centaines. Raisons spécifiques et raisons non spécifiques s'ajoutent donc pour agir dans le même sens, celui d'une formidable protection des ganglions médiastinaux contre la réinfection. L'action des premières est encore démontrée par la protection existant au niveau d'autres groupes ganglionnaires ; celle des secondes, par le fait que la protection reste toujours la plus forte pour les ganglions du médiastin. Mais nous ne pouvons nous étendre davantage sur ces problèmes, si passionnants soient-ils. Qu'il suffise de conclure que les faits expérimentaux, prudemment interprétés, éclaireissent de manière remarquable le comportement des ganglions humains devant la réinfection tuberculeuse.

Tels sont les enseignements de l'expérimentation dans le domaine précis du déterminisme des lésions de réinfection. Enseignements somme toute assez modestes. Et il est bien certain que ce n'est pas à la connaissance de l'infection humaine *occulte* que l'expérimentation a le plus contribué.

B. — Ce que l'expérimentation apprend sur les rapports des réinfections avec l'allergie tuberculinique.

La disparition de l'allergie et sa réapparition

L'expérimentation vient mettre en lumière deux faits fondamentaux :

La possibilité de disparition de l'allergie, et

La réapparition de l'allergie lors d'une réinfection, ainsi que l'accélération de cette réapparition.

1° LA DISPARITION DE L'ALLERGIE.

Souvent observée chez le veau par MM. CALMETTE et GUÉRIN, bien connue chez le mouton, elle s'observe même chez le cobaye si l'on s'est servi d'une souche infectante atténuée. Signalée dès 1916 par Allen KRAUSE, la disparition de l'allergie du cobaye a été établie par les expériences déjà mentionnées de BALDWIN et GARDNER, longuement étudiée dans celles de WILLIS, sur lesquelles nous nous sommes étendu plus haut, et minutieusement précisée dans le remarquable mémoire de A. BOQUET et J. BRETEY sur la sensibilité tuberculinique du cobaye.

Qu'en est-il chez l'homme ? *L'immuable persistance de l'allergie apparue après sa primo-infection est l'un des dogmes les plus respectés de la phthisiologie actuelle.* On accepte bien qu'il y ait quelques fluctuations, voire quelques éclipses lors d'infections intercurrentes ou lors de certains épisodes de la vie endocrinienne, mais presque personne ne veut entendre parler d'une disparition véritable de l'allergie. Or, *en dehors même des faits expérimentaux, la notion de stérilisation des lésions tuberculeuses, que nous avons longuement établie au chapitre X, conduit nécessairement à celle de la disparition possible de l'allergie.* N'a-t-on donc rien observé chez l'homme qui vienne, d'accord avec l'expérimentation, vérifier le bien-fondé de cette hypothèse ?

On a justement observé un nombre de faits surprenant. S'ils ont si peu retenu l'attention, c'est parce que, sans même avoir été passés sous silence, ils sont tombés sur le roc solide du dogme de l'allergie indéfinie, qui ne pouvait leur concéder que la place d'exceptions curieuses, quand il ne

les prenait pas pour de grossières erreurs de techniques et d'observations. — *Les faits de négativation des réactions tuberculiniques sont légion.*

En France, MM. TROISIER, DEVELAY et WEISS-ROUDINESCO ont observé dès 1929, chez des vieillards âgés de plus de 80 ans, pensionnaires d'une maison de retraite à *chambres individuelles*, 11,1 % de cuti-réactions négatives, 11,1 % de réactions frustes et 18,5 % de réactions retardées : taux nettement supérieurs à ceux de la quarantaine (1). — En 1936, MM. POPPER et AUBERT présentent des clichés avec calcifications indiscutables, où l'intradermo-réaction fut trouvée négative — ce que les auteurs attribuent, avec beaucoup de clairvoyance, à la stérilisation des lésions. M. GENEVRIER, à propos de cette observation, cite des cas analogues, mais met en doute la réalité des calcifications, avis que partage M. PARAF. Pour notre part, nous croyons que des calcifications radiologiques correctement lues correspondent bien, et toujours, à des calcifications anatomiques : c'est l'inverse qui est quelquefois en défaut. — Peu après, MM. DEBENEDETTI, TRESSA-RIEUX et BALGAIRIÈS rapportent les observations de 130 *recrues à cuti-réactions négatives* (réactions faites deux fois, et lues à la 48^e heure) : 60 en *présentaient des calcifications radiologiques périhilaires* (et 35 avaient en outre un renforcement de la trame). Chez 43 sujets, les réactions devinrent positives au cours du service, 38 fois sans le moindre symptôme clinique ou radiologique. — M. COULAUD insiste lui aussi sur la fréquence de la négativation des réactions tuberculiniques, qu'il met sur le compte tantôt d'infections saisonnières ou de troubles endocriniens (insuffisance ovarienne, hyperthyroïdie), tantôt, et très justement, sur le compte de raisons spécifiques, en rapport avec l'évolution des lésions bacillaires elles-mêmes. — MM. KOURILSKY et ONG-SIAM-GWAN, peu après, apportent l'observation de trois jeunes sujets primo-infectés et fortement allergiques, qui, tenus à l'écart de toute réinfection pendant 2 ans, virent leur sensibilité tuberculinique décroître au point de ne plus réagir qu'à 1/100 de mg. par voie intradermique. — Enfin, MM. PAISSEAU, VALTIS et KAYEM rapportent récemment, parmi plusieurs cas de longue dissociation entre cuti-réaction (négative) et intradermo-réaction (positive), ainsi que d'autres cas de négativation de la cuti-réaction avec persistance d'une intradermo-réaction positive, un cas de négativation complète des deux réactions, observée chez un enfant de 7 ans 1/2.

Des faits plus nombreux encore ont été mis en évidence par

(1) Et il ne s'agit nullement d'un épuisement de la réactivité cutanée due à la vieillesse, puisque M. Troisier et ses collaborateurs, en injectant du B. C. G. à certains de ces sujets, leur rendent une allergie tuberculinique des plus notables.

des auteurs américains. OPIE et MACPHERAN, dans leur beau mémoire sur la contagion familiale dans la tuberculose, signalent parmi 104 enfants ne réagissant pas à 1 mg. de tuberculine intradermique, 18 avec lésions tuberculeuses latentes indiscutables ; plus tard, ils indiquent que sur 577 enfants suivis au dispensaire, enfants ne réagissant pas à 1 mg. de tuberculine, 28, soit 5 % leur ont montré des calcifications pulmonaires ; et parmi les enfants des écoles de Philadelphie, le taux a même été de 12 %. AUSTRIAN observe de nombreuses négativations chez des sujets antérieurement connus comme positifs (10,31 % de ses cas) ; GEER, sur 400 sujets autrefois positifs, a 10 négativations, soit 2,5 % ; SAYÉ de Barcelone signale, sur 236 sujets avec images calcifiées, 2 cas de réaction de Mantoux négative même à 10 mgr. de tuberculine (21 cas, négatifs au Pirquet, n'étaient positifs qu'à ces doses considérables de tuberculine intradermique). NELSON, MITCHELL et BROWN, sur 160 cas de calcifications radiologiques indiscutables, observent 27 cas, soit 16,9 %, qui ne réagissent plus à la tuberculine (0,005 mgr. de P.P.D. et 1 mg. de vieille tuberculine intradermique), enfin CRIMM et SHORT observent 191 sujets insensibles à la tuberculine (dose terminale de P.P.D. intradermique équivalente à 2 mgr. de vieille tuberculine), et présentant des calcifications radiologiques — il s'agit d'enfants de 8 à 18 ans, et ces 191 cas anergiques représentent les 2/5 du total des cas avec calcifications pulmonaires examinés par cet auteur.

Mais c'est sans conteste à PARETZKY que l'on doit le plus important travail dans ce domaine. Cet auteur rapporte 80 cas de disparition de l'allergie, soit, d'après une estimation, 6 % du total des sujets allergiques observés par l'auteur pendant une année. Les réactions étaient pratiquées par voie intradermique, avec des doses de tuberculine brute allant jusqu'à 10 mgr. ! Il ne s'agit que d'enfants. Sur les 80 négativations, 30 échappèrent aux examens ultérieurs, 33 se montrèrent définitives — du moins dans les limites de durée de l'observation, qui fut en moyenne de 11 mois après la négativation — enfin 17 ne furent que temporaires, atteignant en moyenne plusieurs mois. Dans 21 cas, l'auteur put observer le cycle complet, allant de la négativité initiale à la positivité, puis de nouveau à la négativité, cyclé qui mit en moyenne 2 ans et 7 mois à se produire (chiffre naturellement approximatif, puisque l'apparition, comme la disparition de la sensibilité tuberculinique peuvent s'être produites avant la recherche de la réaction). Les 17 positivations se produisirent sans changement radiologique. L'influence de l'exposition à une source d'infection fut assez nette. Elle existait pour les 3/4 de la totalité des cas. Pour les 2/3 de ces cas exposés, la négativation se produisit *après l'interruption* de l'exposition ; pour le 1/3 seulement, malgré sa persistance. D'autre part, dans les 33 cas où la réaction négativée resta négative, l'exposition n'existait que 10 fois (30 % des cas), alors que dans les 17 cas où la réaction redevint posi-

tive, elle existait 8 fois (47 % des cas). Ce sont évidemment de très-petits chiffres. L'auteur conclut que l'exposition favorise assez nettement la réapparition de la sensibilité tuberculinique. PARETZKY rapporte enfin, en dehors de ces 80 sujets complètement négatifs, 17 chez qui l'on observa une nette décroissance de la sensibilité tuberculinique : 9 qui, tout en restant positifs à 0,1 mgr., virent l'intensité de leur réaction décroître, et 8 qui, devenant négatifs à cette dose, restèrent positifs à des doses plus élevées.

Les faits rapportés dans la publication de PARETZKY et celles des autres auteurs sont de la plus haute importance. Bien que certains d'entre eux soient passibles du reproche de n'avoir pas été poussés jusqu'à des concentrations de tuberculine, intradermique suffisantes, ils n'en apportent pas moins, dans l'ensemble, la preuve formelle que *la sensibilité tuberculinique laissée par la primo-infection peut complètement disparaître chez l'homme*. Et cette disparition ne doit pas être exceptionnelle. *Sans doute l'observerait-on bien plus souvent encore si on se donnait la peine de la rechercher*. Car, sans même parler de l'immense masse d'individus échappant à tout examen, quelle est donc la collectivité dans laquelle les sujets déjà reconnus allergiques seraient soumis périodiquement à de nouvelles recherches de sensibilité tuberculinique ? Nous n'en connaissons point. Or, ce n'est qu'ainsi que le problème ici soulevé pourrait sortir du domaine des curiosités, et pénétrer dans celui des grandes lois de l'infection tuberculeuse humaine, où nous croyons qu'il a sa place.

Nous pensons en effet qu'on assisterait alors à une multiplication des cas de fluctuation, d'éclipse et de disparition totale de l'allergie. Car si, dans des conditions de tuberculose régressive comparable à celle de l'infection humaine latente, l'animal arrive à perdre son allergie pour peu qu'il lui en soit laissé le temps, il n'y a aucune raison de penser que l'homme ne perd la sienne qu'accidentellement. Si, d'autre part, la stérilisation des lésions humaines latentes est un fait réel et fréquent, la disparition de l'allergie humaine ne peut pas ne pas l'être pareillement. Deux raisons, aussi formelles l'une que l'autre, convergent ainsi pour postuler la fréquence de la disparition de l'allergie humaine, et pour montrer l'impérieuse nécessité de sa recherche sur de gran-

des collectivités, et pendant de longs délais. Un puissant stimulant à cette recherche est déjà fourni par les nombreux faits confirmatifs rapportés plus haut — *faits qui, ne l'oublions pas, ont été observés dans des conditions particulièrement défavorables à l'extinction de l'allergie*. Car il s'agissait ou bien de réactions tuberculiniques surveillées en raison de graves risques de contamination familiale — condition peu favorable à l'extinction durable de l'allergie ; ou bien, de sujets trouvés négatifs malgré d'évidentes calcifications radiologiques — lesquelles, pour avoir évolué favorablement, n'en représentent pas moins les témoins de tuberculoses un peu plus sévères que les infections latentes habituelles, qui ne laissent radiologiquement que des calcifications minimales, ou n'en laissent pas du tout. C'est donc, et fort heureusement, dans des conditions peu favorables que l'extinction de l'allergie humaine a été observée ; et tout fait prévoir que dans des conditions simplement normales (absence d'exposition prolongée), la fréquence des constatations de négativations se trouverait augmentée dans de singulières proportions.

Mais s'il en est ainsi, si l'allergie tuberculinique laissée par la primo-infection peut disparaître, et même, à toutes chances de disparaître souvent, comment comprendre que l'immense majorité des sujets adultes (de nos villes s'entend) soit trouvée allergique à des examens fortuits ? A l'évidence, seuls les épisodes de réinfection peuvent expliquer cela. *Nous croyons donc que c'est à une série d'infections tuberculeuses se relayant les unes les autres que l'homme doit de se présenter le plus souvent dans l'état allergique, et nullement à une seule infection qui resterait indéfiniment virulente*. Rappelons d'ailleurs ce que l'expérimentation nous apprend sur les rapports entre réinfections et allergie.

2° LA RÉAPPARITION DE L'ALLERGIE LORS D'UNE RÉINFECTION, ET L'ACCÉLÉRATION DE CETTE RÉAPPARITION.

Les quelques indications fournies dès 1921 par BALDWIN et GARDNER mises à part, seul le travail de WILLIS apporte, à notre connaissance, des renseignements sur ce sujet. Rappelons que WILLIS réinfecte des cobayes dont la sensibilité

tuberculinique, après primo-infection ancienne par la souche R1, est ou très émue ou totalement éteinte, et qu'il observe : d'une part, la réapparition d'une sensibilité tuberculinique élevée; d'autre part, la constante accélération de cette réapparition, qui se fait en quatre jours là où elle en demandait 15 lors de la primo-infection. Ce raccourcissement de la période anté-allergique, en raison de son importance considérable, demande à être vérifié sur une plus grande échelle. Il demande surtout à être recherché sur l'homme, ce que certaines conditions épidémiologiques et certains artifices permettraient de faire. Si, comme les faits observés lors de revaccinations par le BCG (SAYÉ) permettent de le penser, ils se vérifient pour l'homme, les rapports des réinfections latentes avec l'allergie apparaîtraient avec évidence. D'une part, chaque réinfection redonnerait naissance à l'allergie, si elle s'était éteinte, ou lui rendrait sa vigueur première, si elle n'était qu'émue — donnée presque évidente *a priori*. Mais, d'autre part, chaque réinfection arriverait à ce résultat dans un temps moindre que l'épisode précédent, ce qui diminuerait d'autant la période de disparition ou d'atténuation de l'allergie. *En conjuguant ainsi la notion de la fréquente exposition de l'adulte aux réinfections, celle de la rapidité de plus en plus grande de la régénération allergique que les réinfections déterminent, enfin celle, établie aux chapitres III et X, du ralentissement progressif de la stérilisation des lésions — donc de l'extinction possible de l'allergie — avec l'âge, on comprend aisément pourquoi l'on rencontre d'autant moins d'absences d'allergie que les sujets étudiés sont plus avancés en âge.* Mais encore une fois, il ne peut s'agir, dans cette allergie de plus en plus sûrement retrouvée, d'une continuité véritable — il s'agit d'un chevauchement d'allergies chaque fois nouvelles, bien que chaque fois modifiées dans leur caractère par l'existence de l'allergie précédente. Et même tardivement, des solutions de continuité doivent pouvoir s'observer, s'il s'agit de sujets peu exposés aux réinfections.

3° QUELQUES REMARQUES.

Les considérations précédentes tendent à établir que l'allergie laissée par la primo-infection disparaît souvent, qu'elle est renouvelée par celle des réinfections, que chaque nou-

velle réinfection ranime à son tour l'allergie précédente, et que les resensibilisations se font d'autant plus rapidement que les infections antérieures ont été plus nombreuses. Mais cette manière de voir, si elle nous paraît conforme à la réalité, n'en reste pas moins très grossière. Certaines questions plus précises doivent donc au moins être posées.

a) *Question technique* d'abord. — Il faut naturellement, après négativité de la cuti-réaction, avoir recours à l'intra-dermo-réaction. Mais quelle est la dose maxima de tuberculine à injecter avant de déclarer négative une épreuve de MANTOUX ? Faut-il s'arrêter à 1 mgr., comme le conseille Bruno LANGE et comme le font OPIE et MACPHEDRAN ; aller jusqu'à 10 mgr., comme le font SAYÉ, PARETZKY et beaucoup de cliniciens, ou même atteindre 10 cgr., comme on l'a fait dans certains cas de recherche de l'allergie conférée par le BCG ? La question est d'importance et mériterait d'être définitivement résolue — de même que celle de l'emploi d'une tuberculine standardisée.

b) Remarquons ensuite que nous avons constamment parlé de *disparition* de l'allergie. Or, sans qu'il y ait disparition totale, il y a souvent *atténuation* notable. On peut par exemple observer une grosse diminution de l'intensité d'une cuti-réaction ; puis sa disparition, avec persistance de l'intra-dermoréaction, qui peut elle-même faire défaut aux faibles dilutions pour n'être plus obtenue qu'aux très fortes. Ces faits sont d'observation banale. Et si les atténuations sont importantes et durables, sans rapport avec les causes anergisantes externes habituellement invoquées, elles sont aussi démonstratives, dans le sens de la constante relation de l'allergie avec l'évolution des lésions mêmes, que les extinctions totales.

c) Problème capital enfin : *à quoi répond exactement la disparition de l'allergie ?* Jusqu'à présent, nous avons sommairement superposé stérilisation de la lésion et extinction de l'allergie. Or, si curieux que cela puisse paraître, il n'y a aucun travail expérimental qui établisse formellement cette concordance. Qu'il y ait là deux phénomènes convergents, la chose n'est pas douteuse : mais l'on peut se demander s'il y a, pour les deux, coïncidence étroite dans le temps. On ne peut exclure *a priori*, bien que la chose soit peu vraisemblable, que l'allergie disparaisse alors que quelques rares bacil-

les existent encore dans les lésions. On peut encore bien moins exclure l'hypothèse inverse, celle de la persistance d'une certaine allergie — évidemment très atténuée — après la mort complète des bacilles ayant parasité l'organisme. En faveur de quoi, on serait d'abord tenté d'invoquer les faits si remarquables d'allergie conférée par les bacilles morts : allergie assez peu intense et peu durable s'ils sont en suspension dans de l'eau (A. BOQUET et NÈGRE, PETROFF et STEWART, BRANCH et CUFF, CRAWFORD, A. BOQUET et J. BRETEY) ; mais allergie formidable lorsqu'ils sont en suspension dans un excipient huileux minéral, comme l'ont établi COULAUD pour la paraffine, et surtout A. SAENZ, dans de nombreuses et minutieuses recherches, pour l'huile de vaseline, enfin Noël RIST, J. FREUND. Mais dans ces expériences, outre les excipients particuliers, il y a emploi de doses bacillaires énormes — qui ne peuvent guère être celles présentes dans des lésions stérilisées ; sans compter que, les bacilles morts récemment injectés étant bien proches des humeurs, leurs antigènes doivent être autrement diffusibles que ceux des cadavres bacillaires emmurés dans des lésions anciennes. — Mais ce qui permet de penser à la persistance d'une allergie résiduelle après stérilisation des lésions, c'est la *lenteur* de tout ce qui a trait aux réactions tuberculiniques : lenteur d'apparition et aussi lenteur de disparition — les cellules, lentement impressionnées par l'antigène qui leur imposera de réagir à la tuberculine, ne perdant de même que lentement le souvenir de cette obligation. Comme le disent si bien en langage physico-chimique A. BOQUET et J. BRETEY : « Il n'est pas irrationnel d'admettre que, une fois libérés des corps microbiens, les antigènes bacillaires modifient l'arrangement colloïdal du protoplasma de certaines cellules, en formant avec lui des complexes relativement stables, qui subsistent longtemps après que la source d'où ils proviennent est complètement tarie ».

On ne peut d'ailleurs nullement exclure la possibilité que les deux hypothèses apparemment contradictoires formulées ici (persistance de quelques bacilles avec extinction de l'allergie, et mort des bacilles avec persistance d'une allergie résiduelle) soient exactes toutes les deux, se réalisant simplement dans des circonstances différentes. La première — hypothèse qu'il n'y a d'ailleurs lieu de soulever qu'avec la

plus grande prudence — pourrait s'observer dans des espèces peu sensibles à la tuberculine, surtout chez des sujets très jeunes, n'ayant eu affaire qu'à un seul et bénin épisode de tuberculose, sujets dont les cellules n'auraient donc pu faire qu'un apprentissage très insuffisant de la réactivité à la tuberculine. La seconde, *a priori* plus vraisemblable, pourrait fort bien se réaliser dans des espèces hautement sensibles à la tuberculine, surtout chez des sujets plus âgés, plusieurs fois réinfectés, dont les cellules seraient devenues de ce fait aussi peu enclines à perdre la réactivité à la tuberculine que nous les avons vues plus haut promptes à la ressaisir. Hypothèses qu'il serait hautement souhaitable d'étudier sur l'animal et sur l'homme. Car leur importance n'est pas uniquement théorique. Devant des sujets dont on aura vu disparaître la sensibilité tuberculinique — et nous croyons qu'un proche avenir en multipliera le nombre, surtout chez des enfants et adolescents vivant en milieu sain — il ne sera certes pas indifférent de savoir s'ils restent porteurs de bacilles tuberculeux ou s'ils en sont débarrassés, s'ils peuvent donc devenir tuberculeux sans contamination nouvelle, ou si cette épée de Damoclès n'est plus, pour un temps, suspendue sur leur tête.

Tels sont les principaux points qu'il était utile de considérer à propos des rapports entre réinfections et allergie. C'est par eux que nous terminerons ce chapitre expérimental sur le problème de la réinfection. Chapitre dont le long déroulement nous aura conduit, depuis les classiques premières expériences sur la réinfection, à travers celles plus récentes sur le mécanisme et les variations de l'immunité, jusqu'aux applications possibles des données expérimentales à la réinfection humaine. Les résultats acquis peuvent sembler assez maigres. Pour s'entendre confirmer que les lésions de réinfection existent, qu'elles sont petites, qu'elles peuvent être caséieuses, que leurs ganglions satellites sont peu atteints et que la réinfection renouvelle l'allergie, était-il donc nécessaire de partir de si loin ?

Nous croyons que oui. Il n'est jamais inutile de donner aux acquisitions cliniques et anatomo-pathologiques la dignité de faits expérimentalement vérifiés. Il n'était surtout pas inutile de poser, tout au long du déroulement de l'effort

expérimental, la grande question du valable et non valable en pathologie humaine. Car s'il apparaît alors que le domaine de l'infection tuberculeuse *occulte* n'a bénéficié que dans une faible mesure des acquisitions expérimentales, il résulte clairement aussi, que la connaissance de la *maladie* tuberculeuse, elle, pourrait en bénéficier singulièrement. C'est sur des animaux *malades* de tuberculose, destinés à mourir de cette maladie, que l'expérimentateur a presque toujours fait porter la surinfection : une grande somme de connaissances est ainsi accumulée sur les modalités d'apparition des lésions de surinfections exogènes, connaissances qui valent en partie pour le déterminisme des métastases endogènes. Or, le phtisique lui aussi étend ses lésions selon certaines lois, fait certaines métastases et n'en fait pas d'autres, subit certaines disséminations bacillaires et en limite si remarquablement d'autres — lois dont certaines sont connues, d'autres ignorées ou à peine entrevues, et qui se présenteraient toutes avec singulièrement plus de poids et de précision, si on voulait se donner la peine d'éclairer les données humaines à la lumière des faits expérimentaux. Il y a là une tâche immense. RANKE l'avait entrevue et remarquablement commencée, en partant de l'expérimentation de son temps. Mais beaucoup reste encore à faire.

CHAPITRE XV

REINFECTIONS LATENTES ET PHTISIE

CONTINUITÉ OU DISCONTINUITÉ DEVANT LA TUBERCULOSE. —

LES PHTISIES CHEZ LES RÉINFECTÉS LATENTS : FAITS ANATOMO-PATHOLOGIQUES, FAITS RADIOLOGIQUES, FAITS ÉPIDÉMIOLOGIQUES. — RÉSISTANCE GÉNÉRALE, RÉSISTANCE SPÉCIFIQUE ET CONTAMINATION DANS LA TUBERCULOSE. —

QUELQUES EXEMPLES. — QUELQUES SUGGESTIONS PRATIQUES.

Les lésions tuberculeuses que ce travail a étudiées échappent presque entièrement à la clinique. Si l'anatomo-pathologiste ne venait s'intéresser à elles, leur existence serait souvent inconnaissable, et presque toujours inconnue. Victoires que l'organisme remporte sur le bacille dans un grand silence. Or, ce que le malade accuse et ce que le médecin connaît, ce sont de bruyantes luttes, des victoires lentes, des défaites tragiques, de longues indécisions. Entre ces tenaces corps à corps qui font la tuberculose-maladie — nous dirons ici la phtisie — et nos réinfections latentes presque abstraites, existe-t-il des rapports ?

Ces rapports, s'ils existent, peuvent être *a priori* les suivants :

La répétition des réinfections latentes peut immuniser l'organisme contre la tuberculose, partiellement ou totalement.

Elle peut au contraire le sensibiliser, le rendant chaque fois plus apte à verser dans la phtisie.

Elle peut se borner à lui fournir des bacilles, que d'autres raisons se chargeront de transformer en générateurs de maladie.

Elle peut enfin, en tant que succession d'agressions chaque fois repoussées, témoigner d'une bonne résistance au

bacille tuberculeux, et expliquer par là l'éventuelle absence de maladie.

Avant d'examiner en détail ces hypothèses, il y a lieu de serrer de près les termes et la portée du problème, de voir aussi de quels moyens l'on dispose pour le résoudre.

a) Les termes et la portée du problème

Le fond du problème est aussi complexe que son point de départ est apparemment simple. Quoi de plus anodin que de prendre les lésions tuberculeuses latentes autres que de primo-infection, telles qu'on les observe chez les deux tiers des adultes, et de se demander si des tuberculoses évolutives peuvent se développer et se développent souvent à partir d'elles ! Mais on est d'emblée arrêté par une question de définition. Où se termine l'épisode de réinfection latente, et où commence celui de phtisie ? Va-t-on prendre comme test de début de la phtisie, les premiers symptômes morbides accusés par le malade, et parler de lésions de réinfection latente devant toutes les images radiologiques éventuellement visibles auparavant ? Ce serait un abus grave, car, comme tout le monde sait, dans la grande majorité des cas — près des deux tiers d'après l'étude récente de BRAEUNING — les images radiologiques de la phtisie précèdent d'assez longue date les symptômes cliniques, sans appartenir pour cela à un épisode tuberculeux différent. Avant le premier acte des grands symptômes phtisiques, il y a donc habituellement un lever de rideau radiologique, et qui est déjà de la phtisie. L'attribuer à la réinfection latente en serait étendre très exagérément le domaine.

Si la phtisie commence bien avant ses premiers symptômes cliniques, commence-t-elle donc lorsque le bacille responsable entre pour la première fois en contact avec le poumon ? C'est qu'alors un sujet contaminé à une certaine date, tombant malade de très longs mois plus tard, et n'accusant auparavant pas le moindre trouble pathologique, serait déjà un phtisique pendant de longs mois de santé : et il faudrait distinguer des « phtisies latentes » et des « réinfections bénignes latentes » — ce qui serait d'une parfaite absurdité.

Pas plus que les limites de la réinfection latente, celles de la phtisie ne doivent être démesurément étendues. Mais il apparaît que le début de l'épisode grave est aussi difficile à préciser que la fin de l'épisode bénin.

Qu'on ne croie pas qu'il n'y a dans tout cela qu'une artificielle querelle de mots, venant des circonstances de notre exposé. La difficulté est réellement dans les faits. Et elle vaut la peine d'être résolue, car en y réfléchissant de près, on s'aperçoit que le problème ici posé va très loin. Supposons en effet qu'on observe souvent que des réinfectés latents deviennent phtisiques, leur phtisie survenant tellement plus tard que leur lésion de réinfection latente, qu'aucun doute ne peut subsister quant à l'absence d'identité des deux épisodes tuberculeux. Le problème devient alors celui du *changement de réaction de l'organisme* à un même agent pathogène, celui des *causes* qui président à ce changement, de l'importance respective des *causes spécifiques* (taux d'immunité et d'allergie), des *causes non spécifiques* (fatigues de tout ordre, chagrins, infections intercurrentes, épisodes endocriniens), et de l'*absence de cause*, absence qu'on pourra alors baptiser du nom de hasard ou de fatalité pathogène, selon ses préférences philosophiques. — Ce problème du changement de comportement de l'organisme devant un même agent pathogène est à la base même de la phtisie : il se pose journellement, il est journellement posé, et les phtisies survenant chez les réinfectés latents ne font que lui donner une acuité plus grande, en montrant que déjà dans le délai relativement bref séparant réinfection et phtisie, délai autrement bref que celui, habituellement considéré, entre primo-infection et phtisie, le comportement de l'organisme peut avoir changé de fond en comble.

Mais supposons aussi que les faits viennent nous apprendre le contraire, à savoir la *rareté* des phtisies chez les réinfectés latents. Le problème à élucider serait alors inverse : ce serait celui du *comportement identique* d'un organisme devant une même cause pathogène, celui de savoir pourquoi certains organismes triomphent toujours du bacille, et pourquoi d'autres n'en triomphent jamais. Il faudrait alors se demander si c'est au hasard de réinfections chaque fois bénignes et opportunes, entraînant une sorte d'immunité indéfiniment prolongée, que les sujets épargnés par la

phtisie doivent leur merveilleuse résistance, ou si c'est au contraire par leur constitution même qu'ils sont d'avance et à jamais marqués comme vainqueurs du bacille tuberculeux.

Au fond, c'est ainsi tout le problème de la *continuité ou de la discontinuité* du comportement devant la tuberculose qui se trouve inévitablement posé. Problème qui, remarquons-le bien, n'est pas celui de la *continuité ou de la discontinuité de l'infection tuberculeuse elle-même*. Sur ce problème-là, nous n'avons pas à revenir. Ce qui est maintenant en cause, c'est l'organisme et non le bacille ; ce sont les réactions humaines à la tuberculose, et non les conditions de pérennité ou de renouvellement de son agent. Le point de vue est devenu anthropocentrique — c'est au médecin, et non au biologiste d'examiner les choses. Et les faits devront parler avec clarté. Si les réinfectés latents ne deviennent pas souvent phtisiques, et si les phtisiques ne sont que rarement des réinfectés latents, il y a continuité du comportement de l'organisme devant le bacille. Si c'est l'inverse, il y a discontinuité. Mais encore faut-il, dans ce dernier cas, pour que les faits soient vraiment convaincants, que les épisodes de réinfection latente et de phtisie soient nettement distincts l'un de l'autre, existant chacun pour lui-même, séparés par un intervalle de temps suffisamment long pour qu'il s'agisse sûrement d'un changement de mode de réaction de l'organisme devant le bacille, et non de la banale latence clinique des premiers stades de la phtisie. L'intervalle nécessaire entre les deux épisodes tuberculeux ne saurait être précisé avec une rigueur très grande : mais on doit exiger qu'anatomiquement, la lésion de réinfection latente soit au moins en voie de calcification ou de sclérose ; radiologiquement, qu'elle présente depuis plus d'un an et davantage un aspect immuable (si tant est qu'elle est visible) ; cliniquement, qu'elle ait été silencieuse d'un bout à l'autre de son évolution. Conditions dans lesquelles l'apparition d'une phtisie ouvrira vraiment un chapitre nouveau, sera le commencement de tout autre chose. Essayons donc de résoudre le problème ici posé en recherchant la fréquence de ces cas schématiques et irréfutables — les autres viendront d'eux-mêmes s'inscrire dans le cadre des faits mis en évidence.

b) Les moyens de résoudre le problème

Enumérons-les par valeur décroissante.

Il y a d'abord les faits *anatomo-pathologiques*. On peut s'adresser aux cas de phtisie commençante, décédés par hasard d'une affection intercurrente ou d'une méningite, et rechercher dans leurs poumons les séquelles de réinfections plus ou moins anciennes. C'est la seule manière de résoudre en toute rigueur le problème. Malheureusement il n'y a presque pas de travaux qui l'aient abordé de cette manière. On peut s'adresser aussi aux sujets *décédés* de leur phtisie, et rechercher dans leurs poumons de vieilles lésions calcifiées (en faisant bien le départ de ce qui est primo-infection et de ce qui est réinfection). Une pareille manière de faire est surtout valable s'il s'agit de phtisies aiguës ; car s'il y a phtisie chronique, les lésions de début peuvent fort bien s'être sclérosées, peut-être même calcifiées, malgré la gravité finale de la maladie. Dans cette catégorie de travaux, citons surtout ceux de WURM.

Il y a ensuite les faits *radiologiques*. On peut guetter la survenue de phtisies chez des sujets antérieurement radiographiés, et porteurs de sequelles tuberculeuses autres que le chancre. Méthode déjà moins rigoureuse que l'anatomo-pathologique, en ce que de nombreuses réinfections sont invisibles radiologiquement, d'où le risque, si l'on compare la fréquence des phtisies chez les réinfectés et non réinfectés radiologiques, d'augmenter indûment le nombre de ces derniers. Mais telle quelle, c'est la seule méthode applicable sur une grande échelle. Elle a surtout été illustrée par BRAEUNING et REDEKER, puis BRAEUNING en Allemagne, MM. AMEUILLE, KUDELSKI et SIFFLET en France, OPIE et MACPHEDRAN aux Etats-Unis. Mais disons d'emblée que si ces études apportent nombre de cas particuliers parfaitement étudiés, elles n'apportent que peu de données *statistiques* sur la fréquence de ces cas — ce qui seul pourrait avancer la solution de notre problème.

Il y a enfin les faits *épidémiologiques*. On peut s'adresser à des sujets particulièrement exposés à la contagion (enfants ou conjoints de tuberculeux, infirmières, médecins), et voir si la phtisie est particulièrement fréquente chez eux — en *supposant* que la grande majorité de ces sujets sont, du fait de leur exposition, des réinfectés latents. On voit tout de suite ce que cette manière de faire a d'incertain : car rien ne démontre formellement qu'ils le soient ; et même s'ils le sont, rien ne démontre que ceux d'entre eux qui deviennent phtisiques l'étaient aussi, n'étaient pas plutôt d'emblée voués à la phtisie, chose nullement impossible. C'est donc avec prudence qu'il faudra interpréter les données épidémiologiques, en ayant le souci de la correction que nous venons d'indiquer.

Dans l'ensemble, le nombre de travaux apportant des faits directement utilisables de phtisie chez les réinfectés latents est singulièrement bas. Nous les grouperons dans un premier paragraphe, réservant à un second leur interprétation, et à un troisième une indication sommaire des conclusions pratiques susceptibles d'en être tirées.

I. — LES FAITS DE PASSAGE ENTRE REINFECTIONS LATENTES ET PHTISIE

1. — Faits anatomo-pathologiques

Il y a, parmi les sujets que nous avons autopsiés, plusieurs réinfections importantes survenues chez des réinfectés anciens : il s'agit des observations 67, 74, 83 (chap. IX). Bien que, du vivant de ces malades, aucune symptomé n'ait permis de parler d'une phtisie, qu'il se soit donc agi de réinfections indiscutablement *latentes*, on ne peut exclure *a priori* l'hypothèse qu'en cas de survie plus longue, ces lésions se seraient aggravées et cliniquement déclarées — évolutions vers la phtisie chez des réinfectés latents. C'est ce que doit faire admettre la vraisemblance.

Les seuls auteurs ayant systématiquement recherché la transition entre lésions latentes et phtisie sont, à notre connaissance, WURM et STEFKO. WURM publie en 1928, l'observation d'une femme de 45 ans, décédée de péritonite biliaire, et présentant un gros foyer de réinfection apical droit, dont le contenu est pâteux. Tout à son contact siègent des tubercules blanc-jaunâtres de consistance crétacée, et vers le bas, quelques foyers caséux récents. Il s'agit là, d'après l'auteur, d'un processus ancien réactif, en voie d'évolution vers la phtisie. — Ailleurs, le même auteur publie des données numériques sur le problème. Il rapporte que dans 60 poumons *phtisiques*, 14 lui ont montré des foyers crétacés disséminés, et 9, des foyers localisés, soit au total 23 cas avec foyers anciens — tandis que 60 poumons *non phtisiques* identiquement explorés ne lui ont montré que 7 fois de pareils foyers, soit 3 fois moins souvent. Ainsi, non seulement les poumons phtisiques seraient souvent le siège de lésions très anciennes autres que le chancre, mais encore le seraient-ils bien plus souvent que les poumons sains. — Dans un autre travail, WURM apporte des cas encore plus nombreux. Après avoir décrit 6 observations où la

phtisie se serait directement développée à partir du chancre d'inoculation cicatrisé, l'auteur rapporte que sur 86 sujets décédés de phtisie (l'auteur parle de 114 sujets, mais nous en laissons de côté 28, morts de miliaire), 62, *soit près des 3/4, présentaient des foyers anciens* autres que le chancre ; 46 fois, il s'agissait de petits foyers de Simon calcifiés, et 16 fois, de foyers « vieux caséeux ». Ainsi, dans les 3/4 des cas de phtisie, on pourrait mettre en évidence l'existence de foyers de réinfection anciens. Bien plus, WURM admet que c'est non seulement en *présence*, mais *aux dépens* de ces foyers que la phtisie s'est développée.

Des faits semblables sont soutenus par STEFKO. Cet auteur s'est particulièrement intéressé au *mécanisme* de l'évolution des réinfections latentes vers la phtisie : il y en aurait deux. Tantôt, il y aurait relâchement de la capsule, apparition à son pourtour de tubercules ; surtout, développement de nécroses rapidement liquéfiées dans les alvéoles environnants, ainsi que ramollissement de la partie centrale de la réinfection ancienne — le tout aboutissant à la caverne « altérative » (terme bien obscur), commencement de la phtisie. D'autres fois, c'est sans fonte caverneuse, simplement par l'apparition de tubercules propagés par voie lymphatique, que se manifesterait l'exacerbation de la réinfection ancienne et l'évolution vers la phtisie. STEFKO admet que le 1/4 des phtisies des adultes se développent ainsi aux dépens de réinfections anciennes.

Que faut-il penser des travaux qui viennent d'être rapportés ? Remarquons tout d'abord qu'ils confondent deux problèmes nettement distincts : l'apparition de la phtisie *en présence* de réinfections, et l'apparition de la phtisie *aux dépens* de réinfections. Pour la solution du premier problème, certaines observations de WURM ont un intérêt indéniable : non pas celles où existaient des foyers latents « vieux caséeux », car ceux-là appartenaient peut-être déjà au début de la phtisie, mais celles où les foyers anciens sont calcifiés. Mais nous pensons que les chiffres indiqués par WURM sont nettement excessifs. Il n'en reste pas moins que la phtisie *peut* apparaître chez les porteurs de réinfections calcifiées. Mais lorsque WURM affirme que les foyers anciens se rencontrent, chez les phtisiques, trois fois plus souvent que chez les non phtisiques, nous ne pouvons que nous inscrire en faux contre cette assertion. Le taux de réinfections calcifiées trouvé par WURM est tellement bas (14,3 % contre 65 % dans nos autopsies), qu'il y a nécessairement à son origine une cause d'erreur : soit que les sujets sains examinés aient été très jeunes (leur âge n'est pas indiqué), soit que, plus

vraisemblablement, un grand nombre de foyers aient échappé à l'auteur, en raison de leur extrême exiguité. Aussi la seule conséquence qui puisse être tirée des indications de WURM — et encore très prudemment — est-elle que les foyers calcifiés rencontrés chez les phtisiques doivent être plus volumineux que ceux des sujets sains, puisque WURM les a trouvés si facilement (et cela dans des poumons phtisiques, ce qui augmente singulièrement la difficulté de la recherche). On peut donc retenir que les phtisies survenant *en présence* de réinfections calcifiées ne sont pas très rares, mais qu'il s'agit alors peut-être de réinfections volumineuses.

Quant au développement de la phtisie *aux dépens* des lésions anciennes mêmes, c'est une toute autre affaire. Aucune des observations publiées n'est réellement convaincante à cet égard. Comment veut-on, devant un poumon totalement rongé par la tuberculose, affirmer que les modifications existant dans la capsule d'une vieille calcification sont le *point de départ* de la phtisie, plutôt qu'une plus ou moins tardive *conséquence* de sa marche envahissante ? C'est absolument impossible — or c'est ainsi que raisonne WURM pour la presque totalité des cas. Les descriptions de STEFKO semblent concerner des cas moins avancés. Mais outre qu'il s'agit presque toujours de réinfections encore caséieuses — et que celles-là puissent donner des phtisies, n'est ni étonnant ni intéressant : car c'est alors une seule tuberculose procédant par étapes qu'on surprend, et non deux tuberculoses, ou une *discontinuité* devant la tuberculose —, il faut bien dire que la langue de STEFKO est tellement hermétique et abstraite que l'on ne sait jamais s'il est question de faits observés ou de faits interprétés. Considération qui a son importance pour des problèmes aussi délicats, où l'on est bien excusable de ne voir que ce que l'on a envie de voir.

En définitive, le domaine anatomo-pathologique des phtisies survenant chez les réinfectés latents, reste presque entièrement en friche. Tout ce que l'on peut retenir, c'est que la co-existence des deux tuberculoses n'est pas exceptionnelle. Mais la question mérite d'être reprise à fond, et elle le sera.

2. — Les faits radiologiques

Sans avoir été toujours formulé dans les termes que nous employons aujourd'hui, il y a longtemps que le problème des rapports radiologiques entre réinfections latentes et phthisie a été posé.

Lorsque LÉON BERNARD parle des « états séquelle », qui, s'étagant entre hile et clavicule, donnent dans bien des cas naissance à la phthisie, il pense surtout aux résidus de la primo-infection, mais n'omet pas d'ajouter que des surinfections d'emblée abortives peuvent également être à l'origine de ces lésions ultérieurement phthisiogènes. Lorsqu'en Allemagne la notion d'infiltrat précoce se fait jour, on pense certes d'abord que c'est dans un poumon vierge de toute atteinte tuberculeuse autre que le chancre, qu'apparaît l'infiltrat : et REDEKER, pour des considérations d'ordre allergique aussi, lui assigne la période secondaire de RANKE. Mais les choses ne tardent pas à changer. L'infiltrat précoce n'ouvre-t-il pas la phthisie chronique de l'adulte ? Il est donc impossible de le situer ailleurs que dans la phase tertiaire, bien après la période secondaire de dissémination hémato-gène : tel est l'avis d'ASSMANN et de la grande majorité des auteurs, auquel se range finalement REDEKER. Mais s'il en est ainsi, ne doit-on pas retrouver, chez les sujets atteints d'infiltrat précoce, donc entrés en plein tertiari-sme, les résidus de la dissémination secondaire ? Justement, les petits foyers de SIMON sont de mieux en mieux connus : ne seraient-ce pas eux, le maillon qui manque à l'enchaînement rigoureux des faits, à la continuité entre phases secondaire et tertiaire ? Et s'ils sont bien ce maillon, il doit même être possible que des infiltrats précoces se développent à leurs dépens, ce qu'une radiologie attentive ne manquerait pas de révéler.

C'est donc à travers toute une cascade de considérations théoriques que les auteurs allemands en sont venus à s'intéresser à la *phthisie débutant sur lésions anciennes*. Peu importe ce qu'elles valent, si le point de vue auquel elles conduisent est fécond. Et il l'est indiscutablement. C'est à lui que l'on doit toute la série des travaux de BRAEUNING et REDEKER, à travers lesquels passe comme un fil d'Ariane, le souci d'enchaîner la tuberculose évolutive aux épisodes tuberculeux préexistants.

a) Si on examine tout d'abord le travail commun de BRAEUNING et REDEKER, on se trouve surtout devant des observations particulières, remarquablement fouillées. C'est à la lumière de cas individuels longtemps suivis au dispensaire, que BRAEUNING et REDEKER commencent à établir l'existence de poussées hémato-gènes torpides de l'enfance, de l'adolescence et de l'âge adulte — poussées qui ne diffèrent en rien des granulies froides con-

nues en France depuis bien longtemps (le travail initial de BURNAND et SAYÉ est de 1924). — Les auteurs montrent ensuite que ces poussées peuvent conduire d'une seule tenue à la phtisie, mais qu'elles guérissent plus souvent, en laissant comme séquelles de tout petits nodules calcifiés, ou des travées pulmonaires plus ou moins indurées et opaques, quelquefois parsemées de points plus noirs. C'est en étudiant les phtisies partant plus tard de ces séquelles que BRAEUNING et REDEKER rejoignent le problème ici traité. Ces phtisies peuvent se présenter soit, et rarement, sous forme de réactivations d'anciens foyers disséminés, soit sous forme de nouvelles poussées miliaires à éléments indépendants des préexistants, soit surtout sous forme d'infiltrats précoces survenant dans d'anciens « champs indurés » sous-claviculaires, et quelquefois sus-claviculaires.

Bien plus que par leur apport au problème qui nous intéresse, ces observations valent par leur contexte épidémiologique et clinique. Il s'agit presque toujours de sujets jeunes, surveillés en raison de risques de contamination familiale. Ce qui est remarquable, et les auteurs le soulignent, c'est que l'éclosion de la phtisie succède le plus souvent à des surinfections indiscutables, mais qu'elle se voit d'autres fois alors que le risque de surinfection est depuis longtemps écarté. *Et la maladie survient malgré toutes les précautions hygiéniques et diététiques, malgré une étroite surveillance, malgré toutes les mesures prophylactiques, malgré un état général floride* — faits qui conduisent à envisager d'un point de vue bien pessimiste la possibilité de s'opposer à l'éclosion d'une phtisie !

b) Ce n'est que dans l'ouvrage récent de BRAEUNING que l'on trouve quelques données numériques sur le même sujet. Il s'agit d'un travail décrivant, avec une grande minutie, le début de la phtisie chez des sujets *suivis radiographiquement longtemps* avant l'éclosion de leur maladie — condition exceptionnellement réalisée en pratique. Ne donnons ici, parmi les nombreux faits apportés par BRAEUNING, que ceux ayant trait à notre sujet. On voit tout d'abord que chez 25 de ses 86 sujets, le complexe primaire calcifié était radiologiquement visible. Trois fois, il semble que la phtisie se soit développée aux dépens du chancre même (mais il s'agit de sujets très jeunes). D'autre part, BRAEUNING trouve, chez 10 de ses 86 sujets, des foyers de SIMON, dont deux lui semblent avoir été le point de départ de la phtisie. Enfin dans 4 cas (différents des précédents) existent des cicatrices apicales non calcifiées, dont une paraît avoir tourné en phtisie.

En laissant de côté les chancre d'inoculation, on voit donc que 24 fois sur 86, il y avait chez ces futurs phthisiques des lésions de réinfection, et que 3 fois, la phthisie s'est greffée sur les lésions anciennes mêmes.

Ne retenons pour l'instant que ces chiffres, sans discuter plus en détail leur signification. Ils apprennent, comme les autopsies de WURM, que la phthisie ne se voit pas exceptionnellement chez les réinfectés latents. Mais les lésions latentes elles-mêmes n'en sont que bien rarement le point de départ.

c) C'est d'un tout autre point de vue que MM. AMEUILLE, KUDELSKI et SIFFLET ont abordé le problème. Il ne leur importait pas de surprendre le début de la tuberculose évolutive de l'adulte — mais plutôt, de voir ce que devenaient à la longue les sujets porteurs de tuberculoses *abortives*. Il est d'ailleurs certain que quelques-uns de leurs cas de tuberculose abortive se placent déjà, par eux-mêmes, aux confins de la réinfection latente et de la tuberculose-maladie. Mais il en est d'autres, et c'est là la règle, qui sont véritablement des réinfections latentes authentiques, plus importantes toutefois que celles observées dans la moyenne des cas, puisque leurs images radiologiques étaient suffisantes pour attirer l'attention du médecin. — Le nombre de tuberculoses abortives suivies à longue échéance par MM. AMEUILLE, KUDELSKI et SIFFLET est de 120. Ce sont des sujets de tout âge — l'âge moyen étant bien plus élevé que dans les observations de BRAEUNING : les réinfections en question étaient donc surprises tard, souvent après de multiples répétitions. Dans ces conditions, *il est remarquable de voir que 4 à 5 % des cas seulement évoluent ultérieurement vers la phthisie : les autres peuvent présenter de petits épisodes cliniques, modifier leurs images radiologiques, mais ne deviennent jamais phthisiques au sens propre du mot.* — Ainsi, s'il n'est pas rare que la phthisie survienne chez des réinfectés latents, les faits observés par M. AMEUILLE et ses collaborateurs apprennent que les réinfectés *anciens*, qui ont en quelque sorte déjà prouvé de longue date leur tolérance aux réinfections, ne versent que très rarement dans la phthisie.

d) Reste le travail de MAC PHEDRAN et OPIE. Il étudie la fréquence de l'évolution vers la phthisie, des lésions latentes découvertes radiologiquement. Nous laisserons de côté celles de l'en-

fant, qui relèvent de la primo-infection et se déclarent d'ailleurs rapidement. Chez l'adulte, les choses ne sont pas les mêmes avant 40 ans et après. Avant 40 ans, de toutes petites lésions juste visibles sous le bord de la deuxième côte, n'évoluent plus tard vers la phtisie que dans 6 % des cas. Lorsqu'il s'agit de lésions occupant au moins la moitié de la région sus-claviculaire, elles sont suivies de phtisies dans 25 % des cas : mais ce sont là, on en conviendra, des images qui retiendraient l'attention de tout médecin. Chez les sujets ayant dépassé 40 ans, avec lésions apicales même assez volumineuses, la phtisie se voit bien rarement.

Ce sont là des faits qui confirment, dans l'ensemble, ceux rapportés par M. AMEUILLE et ses collaborateurs. Ils soulignent tous la possibilité, mais aussi la relative rareté de la phtisie chez les réinfectés anciens. Toutefois, ce que nous aurions voulu tout particulièrement apprendre, le pourcentage de phtisies naissant sur des réinfections, n'a encore été élucidé par aucun travail radiologique numériquement suffisant.

3. — Les faits épidémiologiques

Le domaine des enquêtes que nous abordons maintenant est d'une richesse véritablement accablante. Depuis que la nature virulente de la tuberculose a été démontrée, les recherches se sont succédées sur le rôle phtiséogène de l'exposition. Nous laisserons ici de côté tout ce qui a trait à l'enfant, puisque les tuberculoses conférées sont alors le plus souvent des primo-infections.

Parmi les adultes, il y a plusieurs groupes de sujets particulièrement exposés, qu'il est classique d'interroger quant à leur taux de morbidité tuberculeuse. Ce sont les conjoints de tuberculeux ; les médecins, étudiants en médecine et infirmières s'occupant de tuberculeux ; enfin, les familles de tuberculeux. Ne disons à propos de chacun de ces groupes que quelques mots : le sujet a été récemment traité dans un remarquable rapport de KAYSER-PETERSEN, ainsi que dans un bel article de A. DUFOURT.

La relative fréquence de la tuberculose conjugale n'est plus à démontrer. Le monumental bilan que E. ARNOULD a dressé en 1925, en totalisant 54 statistiques, montre que sur 53.069 ménages

de tuberculeux, où l'un des conjoints était malade, la tuberculose de l'autre a été observée 4.472 fois, soit dans 8,4 % des cas, chiffre que l'auteur estime devoir corriger à 10 %. Depuis, des chiffres encore plus élevés ont été couramment rapportés : PERETTI, à Kissingen, observe sur 5.479 conjoints de tuberculeux ouverts, 9,2 % de cas de tuberculose active et 21,5 % de tuberculose inactive. Mlle Marie SIMON, faisant une enquête sur la tuberculose conjugale dans le dispensaire de M. AMEUILLE, à l'Hôpital Cochin, montre que sur 424 femmes de tuberculeux, 95 sont tuberculeuses, soit 22,4 %, taux qui s'abaisse à 7,2 % si l'on ne tient compte que des *veuves* tombant malades ; chez les hommes, le nombre de malades est de 21 sur 104, soit 20,1 % du total, taux qui s'abaisse à 12,8 % si l'on ne tient compte que des *veufs* tombant malades. KAYSER-PETERSEN étudie 398 conjoints de tuberculeuses crachant des bacilles, et trouve dans 10,2 % des cas des tuberculoses actives (« *ouvertes* » ou « *fermées* »), alors qu'un groupe témoin de 235 étudiants ne lui fournit que 0,4 % d'atteintes comparables.

Dans le groupe des *médecins, étudiants en médecine et infirmières s'occupant de tuberculeux*, les faits ne sont pas moins concluants. HAMEL, dans une statistique devenue classique, étudie 12.818 infirmières et infirmiers, et observe qu'alors que le personnel d'hôpitaux divers ne devient tuberculeux que dans 2 à 3 % des cas, celui de services pour tuberculeux le devient dans 7,88 % des cas. PISSAVY note que sur 113 étudiants travaillant dans des services de phthisiologie, 10, soit 3,8 % deviennent tuberculeux, alors que sur 338 étudiants en médecine affectés à d'autres services, le taux de morbidité n'est que de 3,5 %. Et pour les infirmières, les différences sont du même ordre, bien que le taux général de morbidité soit très inférieur : 3,6 % chez celles des services spécialisés, 1,5 % chez les autres. — BELLIERES apporte les observations faites par M. RIST sur le personnel infirmier de l'Assistance Publique, comprenant 17.000 sujets. Pendant 5 ans, le taux de morbidité des personnes soignant les tuberculeux est de 0,88 %, alors qu'il est de 0,48 % pour le personnel des autres divisions et de 0,63 % pour le personnel des services généraux. — KRAMER apporte des chiffres particulièrement élevés : sur 225 Sœurs de charité travaillant dans des services non spécialisés, 2 deviennent phthisiques (1 %), alors que sur 25 Sœurs soignant des tuberculeux, 4 tombent malades, soit 16 %. — Enfin, BRAEUNING rapporte que sur 62 infirmières de son sanatorium, *toutes allergiques à leur entrée*, ayant travaillé au moins 6 mois et en moyenne 3 ans au contact des malades, 7 deviennent tuberculeuses, soit 11 %, dont 4 ne tombent malades qu'après 2 ans de travail ou davantage !).

Voyons enfin la *tuberculose familiale*, qui a été admirablement étudiée par OPIE, MACPHEDRAN et PUTNAM. Les chiffres que ces auteurs apportent sont tellement éloquentes que nous ne les résumerons que brièvement, afin que la lecture de la publication ori-

ginale ne puisse être évitée. Disons simplement que sur des sujets âgés de 15 à 72 ans et exposés à des tuberculoses ouvertes, le pourcentage de sujets devenus phthisiques est de 2,30 % après un an d'exposition, 4,17 % après 2 à 3 ans, 8,28 % après 4 à 5 ans, 9,57 après 6 à 7 ans ; le taux moyen de mortalité est de 0,61 %, soit trois fois plus élevé que la mortalité générale par tuberculose de la population de Philadelphie du même âge.

Nous n'avons rapporté que quelques statistiques parmi les plus récentes. Leur signification — qu'il s'agisse de tuberculose conjugale, familiale ou professionnelle — est pleinement convergente : la phthisie est beaucoup plus fréquente chez les adultes exposés que chez les autres. On ne peut chiffrer numériquement la différence, le taux de morbidité générale étant très mal connu : mais la chose n'en est pas moins patente.

Mais qu'avons-nous appris par là ? Que la phthisie se développe fréquemment chez des réinfectés latents ? Encore faudrait-il être certain que la plus grande partie des personnes se trouvant au contact des foyers d'infection le sont. Il y a d'excellentes raisons pour le penser : l'accroissement du degré de leur sensibilité tuberculinique, et le nombre considérable de foyers latents radiologiquement visibles — faits si bien établis par MACPHEDRAN et OPIE — le prouvent abondamment. Mais, comme nous l'avons déjà dit, la question est de savoir si la réinfection latente survient même chez les personnes appelées à devenir plus tard phthisiques, si, en d'autres termes, celles-là ne sont pas atteintes d'une *phthisie d'emblée*, se développant dès que la pénétration bacillaire a eu lieu.

On peut répondre à cela de deux manières : en considérant la durée d'exposition avant le début de la phthisie d'une part ; et les images radiographiques qui existaient peu avant son éclatement d'autre part. Sur ce second point, nous ne disposons guère de renseignements, car le nombre d'exposés devenant phthisiques et montrant auparavant des images de réinfections latentes, n'est indiqué dans aucun travail. Sur le premier point, par contre, nous possédons les renseignements nécessaires, puisque le travail de OPIE, MACPHEDRAN et PUTNAM nous a montré qu'après un an d'exposition, le pourcentage de phthisiques est de 2,30 ; après 2 à 3 ans, de 4,17 ; après 4 à 5 ans, de 8,28 ; et après 6 à 7 ans, de 9,57 — ce qui montre à l'évidence que sur le nombre total de sujets

appelés à devenir phthisiques, un pourcentage relativement faible l'est devenu dès la première année, c'est-à-dire sans stade préalable de réinfection. La majorité ne devient phthisique qu'après des années d'exposition. Bien que l'on ne puisse évidemment certifier de manière formelle que même ces sujets-là aient inhalé des bacilles très longtemps avant leur maladie — la notion d'exposition n'étant pas superposable à celle de contamination —, la vraisemblance, l'exemple des sujets non devenus phthisiques, enfin le calcul des probabilités doivent le faire admettre. Il en ressort que ces sujets étaient bien, avant de tomber malades, des réinfectés latents.

Ainsi, les recherches des auteurs américains nous montrent que si, chez les sujets exposés, il se produit un certain nombre de *phtisies d'emblée*, le nombre de réinfections latentes préalables évoluant en phtisie est nettement plus élevé, pour peu que l'exposition persiste assez longtemps. — C'est donc l'étude des faits épidémiologiques qui nous aura fourni la plus riche moisson de cas de passage entre réinfections latentes et phtisie, faits qui s'étagent sur toute la durée de l'exposition au bacille.

Résumons maintenant ce que les données anatomo-pathologiques, radiologiques et épidémiologiques ici rapportées nous ont appris. Les réinfections latentes peuvent fort bien être suivies de phtisie. Mais elles ne le seront pas très souvent. — Elles le sont d'autant plus souvent que l'exposition à la contagion a duré plus longtemps. — Il n'est pas démontré que la phtisie se développe sur la lésion latente elle-même. — Et il n'a été qu'exceptionnellement recherché dans quelle proportion de cas la phtisie naît chez des réinfectés latents.

II. — INTERPRETATION DES FAITS OBSERVES

Résistance générale, résistance spécifique et contamination : leur rôle respectif dans la tuberculose

Les faits qui viennent d'être passés en revue sont d'une singulière complexité. On y voit tour à tour des réinfections latentes ne jamais devenir des phtisies, d'autres le devenir nécessairement, pour peu que l'exposition dure un certain

temps, enfin des phtisies naître si rapidement que le stade de réinfection latente en paraît obligatoirement sauté. Si nous voulions nous borner à décrire les différentes possibilités, notre travail serait terminé. Mais il est certainement plus tentant d'essayer de comprendre. Faisons l'effort. Si certains réinfectés latents ne deviennent jamais phtisiques, malgré une exposition intense, est-ce du fait de l'immunité spécifique laissée par les réinfections ? S'il en est ainsi, pourquoi cette immunité est-elle insuffisante chez d'autres ? Et pourquoi, chez d'autres encore, la résistance générale est-elle si faible qu'un stade même passager de réinfection latente n'est jamais atteint, et qu'il y a d'emblée phtisie ?

Pour bien répondre, formulons d'abord clairement les trois termes du problème, termes dont l'aboutissement sera, selon les cas, la réinfection latente, la réinfection latente préphthisique, et la phtisie. Et même, essayons de les formuler de telle manière que, dépassant le cadre de la réinfection, ils soient valables pour *l'infection tuberculeuse en général*.

1° Ces trois termes, qui interviennent dans tout problème de tuberculose, s'appellent la *résistance générale*, la *résistance spécifique* et le *degré de contamination*.

a) LA *RÉSISTANCE GÉNÉRALE* est certainement ce qui compte le plus, comme le pense Bruno LANGE, et comme nous le pensons aussi. Elle est faite de la conjonction de deux éléments : la *résistance héréditaire* et la *résistance actuelle*. La *résistance héréditaire* intervient en ce que, à conditions de vie, histoire tuberculeuse et contamination présente égales, deux races ne réagissent pas identiquement à la tuberculose (voir aux Etats-Unis la susceptibilité croissante des Israélites, Italiens, Irlandais, Nègres), et que, à l'intérieur d'une même race, deux sujets n'ont pas davantage un comportement identique. — La *résistance actuelle* consiste en ce que le même sujet n'est pas le même devant la tuberculose, à différents moments de sa vie. Dans cette résistance actuelle s'additionnent : un facteur tenant à *l'âge même du sujet* (susceptibilité très grande des premières années de la vie, de la puberté, de la vieillesse) ; un facteur tenant à *son état physique* au moment considéré ; un facteur tenant à *son état psychique* ; et, peut-être, un facteur tenant à *son passé pathologique non tuberculeux*. Cette double source de la résistance générale — source héréditaire et source actuelle —

explique qu'elle ne peut être évaluée une fois pour toutes chez un sujet donné. Et l'incidence de l'une et de l'autre sur la somme totale de résistance varie très notablement selon le moment : il est bien vraisemblable, par exemple, que dans les premières années de la vie, en dehors de la contamination, qui est alors l'essentiel, la résistance héréditaire intervient bien plus que la résistance actuelle (voir les tuberculoses si inégales observées chez les nourrissons de Lübeck, à peu près identiquement élevés. Il est vrai que les doses infectantes ne semblent pas avoir été toujours les mêmes). Mais ces réserves faites, il est évident que si l'on avait, par un procédé quelconque, le moyen d'évaluer la résistance générale d'un sujet devant la tuberculose, cette estimation resterait à peu près valable dans certaines limites d'âge, de continuité de l'état physique et de continuité de l'état psychique. Nous verrons plus loin le parti que l'on peut tirer de cette considération.

b) LA RÉSISTANCE SPÉCIFIQUE, c'est-à-dire celle conférée par les épisodes tuberculeux antérieurs, est assurément ce qui compte *le moins*. Elle ne commence à intervenir qu'après la primo-infection. Peu après la primo-infection, son rôle n'est certainement pas négligeable, puisqu'elle arrive à limiter les dégâts des surinfections répétées ; mais même alors, elle n'arrive pas à protéger complètement, il s'en faut. Longtemps après la primo-infection, son rôle deviendrait pratiquement nul si elle n'était vivement ranimée par les réinfections (fait longuement développé au chapitre précédent). Mais elle ne devient véritablement prééminente que chez les sujets *malades* de tuberculose : là, elle prend une importance proche de celle qu'elle a dans l'expérimentation habituelle sur le cobaye, en s'opposant avec la plus grande énergie aux surinfections exogènes, et en rendant difficiles, pendant longtemps, certaines disséminations endogènes. — Hormis le cas de maladie tuberculeuse où elle doit être tenue *a priori* pour considérable, il n'y a aucun moyen précis d'évaluer la résistance spécifique. Mais il y a un moyen approximatif non négligeable, qui est la *mesure de la sensibilité tuberculinique*.

c) LE DEGRÉ DE CONTAMINATION. — C'est un *facteur véritablement capital*, chez l'adulte aussi bien que chez l'enfant, auquel les admirables recherches de OPIE et MACPHERAN,

de même que tous les faits relatés dans ce travail, doivent rendre une place qu'il n'aurait jamais dû perdre. Chez l'adulte comme chez l'enfant, le nombre d'infections latentes aussi bien que de phtisies augmente nettement avec le degré de contamination, c'est-à-dire avec le nombre de bacilles ayant pénétré dans l'organisme — voilà le fait brutal contre lequel aucune préférence doctrinale, aucune considération ne peuvent rien. Comment, dans un cas déterminé, évaluer le degré de contamination ? Il semblerait facile de le faire d'après la *durée d'exposition* : malheureusement, comme nous l'avons signalé plus haut, exposition et contamination ne sont pas la même chose : à exposition égale, tel sujet peut s'être contaminé de bonne heure, tel autre très tard, tel troisième souvent, tel quatrième rarement — et rien ne permet de savoir (sauf surveillance tuberculinique et radiologique étroite pendant toute la durée de l'exposition, et encore !) laquelle de ces différentes possibilités s'est réalisée. La durée d'exposition ne fournit donc que des indications approximatives sur le degré de contamination d'un sujet donné. Plus exactement, elle n'en fournit de valables que lorsque le calcul des probabilités peut lui être appliqué, c'est-à-dire lorsqu'il s'agit d'un grand nombre de sujets. De toute manière, c'est le seul moyen de s'orienter.

Tels sont les trois facteurs qui interviennent dans le déterminisme de la tuberculose. Voyons maintenant, à la lumière de quelques cas concrets, quelle est chaque fois leur importance respective, et comment peut s'intriquer leur jeu.

2° Prenons les cas par gravité décroissante.

a) Voici tout d'abord les sujets *qui cèdent d'emblée devant la tuberculose*. Ce sont les nourrissons emportés par la granulie dans les premiers mois de leur vie, le 1 % d'enfants qui, après moins d'un an d'exposition, sont devenus cliniquement tuberculeux, et dont les 2/3 sont déjà enlevés à la fin de l'année (voir les chiffres d'OPIE et MACPHEDRAN) ; les quelques adolescents et jeunes adultes enfin, qui, restés par hasard exempts d'une primo-infection précoce, sont, après une exposition brève, emportés par des phtisies ultra-malignes, alors qu'ils se trouvaient dans d'excellentes conditions pour les affronter. Tous ces sujets-là, il aurait fallu les transporter sur une île déserte pour les préserver de la tuberculose, qui signifie chez eux *mort* par tuberculose. Ici, la contamina-

tion n'a été qu'une formalité ; la résistance spécifique n'a même pas pu ébaucher un geste : la résistance générale a d'emblée cédé.

b) Voici maintenant le *premier échelon de la défense*. Ce sont les enfants qui, malgré une forte exposition, ne font pas d'emblée une tuberculose évolutive, mais n'en sont pas moins voués à la maladie — elle éclatera tôt ou tard. Déjà chez eux, il est difficile de faire la part de l'excès de la contamination et de l'insuffisance de la résistance générale. — C'est en faveur d'une *insuffisante résistance générale* que penche la balance chez tant d'enfants ou adolescents de l'ouvrage de BRAEUNING et REDEKER : n'y voit-on pas bien souvent, *malgré la cessation rapide de toute exposition, malgré toutes les mesures prophylactiques*, la phtisie faire inexorablement son apparition — bien que parfois très tard après la primo-infection, séparée de la première pénétration bacillaire par des épisodes de miliaire discrète, d'infiltration latente ou de pleurésie, comme si le bacille voulait faire ses armes avant de se livrer à l'assaut décisif. — C'est au contraire du premier facteur, *contamination excessive*, que relèvent les enfants du travail d'OPIE et MACPHERAN, que l'on voit, dans les premières années de l'exposition, figurer parmi les sujets sans lésions ou avec lésions latentes, mais que l'on voit plus tard, après 4, 5, 6 années d'exposition, passer dans le groupe des tuberculoses cliniques, le bacille n'arrivant à prendre la place qu'après un siège très prolongé. — De ces enfants, tout phtisiologue en connaît. Ce sont ces sujets que l'on suit pendant des années parce qu'ils n'arrivent pas à « terminer leur primo-infection », chez lesquels on a le pressentiment que quelque chose va arriver : et ce quelque chose arrive en effet — bien que rarement sous forme de la tuberculose aiguë catastrophique des sujets totalement sans défense : bien plus souvent, peut-être en partie sous l'influence de la résistance spécifique créée par la longue infestation préalable, sous forme d'une phtisie, déjà influençable par les thérapeutiques locales. Ce groupe-là, c'est celui des résistances générales insuffisantes, contaminées au mauvais moment, ou des résistances simplement médiocres, contaminées pendant trop longtemps —, mais luttant suffisamment, et développant par là une suffisante résistance spécifique, pour qu'à l'échéance de la maladie, ce soit une phtisie et non une gra-

nulie que le médecin ait à affronter. Ces sujets-là encore ne pouvaient guère être protégés contre l'éclosion de leur tuberculose — mais ils peuvent déjà, dans une certaine mesure, en être sauvés.

c) Un degré de plus, et nous voilà parmi des cas beaucoup plus fréquents. Enfants chez qui la primo-infection a été normalement vaincue — ou n'a donné de maladie que parce que l'apport bacillaire a atteint les exceptionnelles durées de 8, 10, 12, 14 ans, surprenant l'organisme aux moments les plus inopportuns, en pleine puberté par exemple, mais agissant peut-être aussi par le seul fait de son renouvellement. Adultes surtout, sortis depuis longtemps d'une primo-infection parfaitement latente, peut-être même une ou deux fois réinfectés latents, que rien ne semble donc vouer *a priori* à la phthisie. Mais les voici conjoints d'une tuberculeuse, ou étudiants en médecine, ou infirmières, ou travaillant à côté d'un camarade tuberculeux — et là où 10 autres ne s'apercevraient de rien, ne devenant que des réinfectés latents, eux finissent par sombrer dans la phthisie après 1, 2, 3 ans d'exposition, après bien moins déjà, d'accidentelles contaminations peut-être, si le hasard les a placés dans un métier de force ou dans des conditions de vie particulièrement défavorables. Mais leur maladie ne va pas sans témoigner d'une relativement bonne résistance générale, sans doute aussi de reliquats de résistance spécifique, par le cours manifestement chronique qu'elle prend — c'est là que le pneumothorax et le repos fêteront leurs plus beaux triomphes. — Ces sujets-là ne seraient-ils pas désignés d'avance ? Ne serait-ce pas ce 1/5 que nous avons vu incapable de stériliser totalement ses lésions latentes, chancre comme nodules de réinfection ? Ne serait-ce pas les enfants que des explorations tuberculiniques poursuivies pendant de longues années montreraient, malgré l'absence de contaminations fréquentes, à des niveaux d'allergie immuablement élevés — alors que d'autres enfants verraient, dans les mêmes conditions d'absence de contamination, leur sensibilité tuberculinique fortement décroître et même quelquefois disparaître complètement ? Persistance d'allergie qui, témoignant de l'impossibilité de l'organisme à se débarrasser des bacilles une fois pénétrés en lui, serait d'une signification autrement fâcheuse que ne serait favorable la petite résistance spécifique qu'elle impliquerait ! —

Ce n'est là qu'une hypothèse, mais qu'il serait utile de vérifier, car on aurait ainsi, quant à la probabilité ou improbabilité de l'éclosion de la phtisie chez un sujet donné, un moyen de pronostic précieux, là où il n'en existe à l'heure actuelle aucun. — De toute manière, ces sujets forment le groupe le plus hétéroclite, celui où se recrutent les plus nombreux phtisiques de l'âge adulte ; groupe le plus indécis aussi, puisque nous sommes à l'âge où la contamination est le plus difficile à mettre en évidence, donc la résistance générale le plus difficile à évaluer. Toutes les doctrines de phtisiologie — l'immunologique, la contagioniste, l'héréditaire, la sélectionniste — pourront donc, en attendant que des tests mesurant avec précision chaque facteur, soient élaborés et systématiquement appliqués — revendiquer ce groupe pour elles, ce qu'elles font d'ailleurs déjà avec une plaisante âpreté.

d) Et nous voici maintenant dans l'immense domaine de la tuberculose latente. Sujets combien privilégiés que ceux qui se placent ici ! Enfants, ils peuvent vivre pendant des années à côté de gros foyers infectieux, sans présenter autre chose qu'une cuti-réaction positive, parfois un chancre radiologique bien vite calcifié. Adolescents et adultes, les plus longues expositions peuvent les atteindre, sans qu'ils réagissent autrement que par l'édification d'innocents petits nodules apicaux. Certes, que l'exposition vienne à durer des temps exagérément longs (10, 12, 14 ans), que tel événement catastrophique bouleverse le cours de leur vie — et l'un ou l'autre d'entre eux pourra encore verser dans la phtisie : exceptions précieuses, en ce qu'elles viennent utilement rappeler que rien n'est absolu dans le domaine des choses biologiques, et que les classifications apparemment les plus justifiées peuvent être un jour déjouées par la vie. — Mais le groupe n'en est pas moins, dans l'ensemble, celui des primo-infections et réinfections à jamais latentes, sujets qui ont fourni leurs preuves devant la tuberculose : elle ne peut plus avoir prise sur eux, ils l'ont réduite à un parasitisme inoffensif chaque fois surmonté. Car c'est ici que viennent se ranger les lésions rapidement stérilisées, les calcifications précoces, les extinctions surprenantes de l'allergie. C'est le groupe des résistances générales invincibles. — Certains de ces sujets font d'ailleurs les choses bien curieusement : ils

laissent le bacille s'avancer très loin, lui cédant généreusement le terrain, jusqu'à se trouver un jour aux confins de la maladie : mais là, se retournant brusquement, ils ont vite fait de mettre à raison l'intrus indésirable. Nous sommes maintenant chez les sujets étudiés par MM. AMEUILLE, KUDELSKI et SIFFLET, réinfectés abortifs qui ne deviennent qu'exceptionnellement tuberculeux, mais dont certains n'en font pas moins, de temps à autre, d'inquiétants épisodes, destinés pourtant chaque fois à tourner court — sujets qui dansent sur la corde raide, sans jamais tomber. — Ces personnes-là sont la providence des charlatans, à qui leur guérison miraculeuse vient fournir l'appât indispensable aux grandes campagnes publicitaires ; et le groupe entier est celui où opèrent en toute sécurité les fantaisistes de la tuberculose, les négateurs du bacille, les découvreurs de formes étranges, les hérédomanes à outrance, ceux qui n'ont jamais vu de contagion d'adulte à adulte, ceux qui se demandent s'il y en a d'adulte à enfant, les empêcheurs tout puissants, les guérisseurs à coup sûr, les grands philosophes de la tuberculose... tous enfantés par un bacille qui se sera montré fléau jusque dans ses conséquences les plus lointaines !

e) Une dernière catégorie de sujets mérite d'être considérée. Peut-être n'a-t-elle aucune existence autonome, mais la chose vaut d'être examinée. Il s'agit des phthisiques auxquels le pneumothorax a assuré une guérison définitive — guérison éprouvée par la reprise du travail, l'abandon du pneumothorax, le temps. Ces sujets commencent à être très nombreux. Quelle est leur place ? Leur protection leur vient-elle d'un indéfini prolongement de la formidable résistance spécifique conférée par la maladie — qui n'aura somme toute été qu'un bien dangereux, mais suprêmement efficace épisode de vaccination ? Dans ce cas, aucune exposition ne pourra plus rien contre eux. — S'agit-il plus simplement, entre le guéri et le bacille, d'un heureux équilibre, d'une félicité égale de part et d'autre, d'une sorte de symbiose parfaite succédant à des débuts orageux ? Auquel cas les réactions tuberculiques ne devraient plus jamais décroître fortement. — Ou n'y aurait-il eu, lors de la maladie, que la passagère défaillance d'une bonne résistance générale, vite rattrapée à la faveur du pneumothorax et du repos ? Auquel cas le tuberculeux ne ferait, en guérissant, que redevenir devant la tuberculose ce qu'il était auparavant. En d'autres termes, guérit-on de la tuberculose en devenant invincible, en s'entendant avec l'ennemi, ou en faisant tout juste assez pour éviter le désastre ? Personne aujourd'hui n'en sait rien. L'étude

bactériologique des séquelles de la maladie, celle du comportement tuberculinique des sujets guéris, ainsi que leur surveillance radiologique et tuberculinique lors de nouvelles expositions très prolongées, pourraient utilement renseigner là-dessus.

Que ces quelques lignes suffisent pour esquisser le jeu de la résistance générale, de la résistance spécifique et de la contamination dans les cas les plus fréquemment observés. Les conceptions développées ici n'ont rien d'essentiellement nouveau : elles ne diffèrent que par des nuances de celles ayant cours dans telle école ou dans telle autre. Que l'on ne se méprenne surtout pas sur le sens des différents groupes qui viennent d'être distingués. Il ne s'agit nullement de soutenir que les hommes se divisent devant la tuberculose en catégories, au destin différent, et *rigoureusement préétabli*. D'un point de vue philosophique, pareille conception est certainement la bonne; mais elle n'est qu'aveu d'ignorance et d'impuissance dans la bouche de l'observateur, du médecin, de l'homme à qui personne ne vient demander si ce qui arrivera *doit* arriver, mais de qui l'on veut savoir ce qui précisément *va* arriver. Les catégories décrites ci-dessus n'ont donc qu'une valeur descriptive : ce sont des croquis pris sur le vif, décrivant le comportement de tel sujet ou de tel autre à tel moment de sa vie, sans trop chercher ce qu'il y a là de *médicalement* inéluctable.

Et pourtant, il serait bien tentant de pouvoir dire, au moins dans une faible mesure, ce qu'un sujet deviendra un jour devant la tuberculose. N'y aurait-il pas quelques petits indices qui, maniés avec toute la prudence nécessaire, pourraient au moins orienter les idées ?

Peut-être en effet y en a-t-il déjà quelques-uns.

III. — QUELQUES SUGGESTIONS PRATIQUES. CONSIDERATIONS TERMINALES

a) Il ne serait pas inutile de suivre pendant plusieurs années la sensibilité tuberculinique des sujets primo-infectés. La disparition totale ou la diminution notable de l'allergie tuberculinique témoignerait d'une tendance heureuse de l'organisme à se débarrasser des bacilles de première invasion.

Sa persistance à un taux élevé signifierait au contraire — en l'absence d'une source de contamination persistante — une moindre aptitude de l'organisme à stériliser ses lésions tuberculeuses, et impliquerait par là, quant à la résistance générale, un pronostic moins favorable.

b) La diminution ou la disparition totale de la sensibilité tuberculinique d'un enfant vivant depuis longtemps au contact d'un cracheur de bacilles, aurait une signification pronostique particulièrement heureuse, puisqu'il s'agirait d'un sujet spécialement apte à se débarrasser des bacilles — qu'il ne peut manquer d'inhaler si l'exposition est prolongée. Pareille éventualité ne peut d'ailleurs être qu'exceptionnelle : plusieurs cas en sont cependant rapportés dans le travail de PARETZKY (v. page 243).

c) La coexistence de calcifications et d'une sensibilité tuberculinique négative (dont tant d'exemples sont rapportés par les auteurs américains, v. page 243) doit être vraisemblablement envisagée comme une éventualité particulièrement favorable. Car l'existence de lésions radiologiquement visibles ne traduit nullement une réceptivité particulière à la tuberculose, mais simplement l'existence d'une constante source d'infection passée ou présente (qu'il s'agira certes de dépister) ; par contre, l'extinction de la sensibilité tuberculinique en présence de lésions aussi volumineuses, traduit une aptitude particulièrement grande à la stérilisation, entraînant un heureux pronostic pour qui la présente.

d) Un sujet ayant eu du mal à terminer sa primo-infection, mais ne présentant plus depuis longtemps de symptôme inquiétant, ne sera pas considéré comme un « vacciné ». Sans doute, pareil sujet a pu acquérir une importante résistance spécifique : mais ce qui compte davantage, c'est qu'il y a déjà eu chez lui début de fléchissement devant la tuberculose. — De manière générale, en recherchant dans le passé d'un sujet l'existence d'épisodes tuberculeux, on appréciera certes ce que ces épisodes peuvent avoir laissé d'immunité spécifique, mais on craindra davantage la susceptibilité devant la tuberculose qu'ils traduisent.

e) Quant à la contagion, il est nécessaire de se souvenir qu'elle joue chez l'adulte aussi bien que chez l'enfant, mais qu'elle demande de longues années pour accumuler la plénitude de ses ravages. On rectifiera donc la manière actuelle

de la comprendre, en apportant moins de craintes devant les contacts épisodiques et peu prolongés de l'enfant — car ils ne tuent vraisemblablement que ce qui ne pouvait être sauvé —, *mais en en apportant bien davantage devant les contacts prolongés, ceux de l'adulte comme ceux de l'enfant.* A la lumière des chiffres apportés par OPIE, MACPHERAN et PUTNAM, on se souviendra qu'un sujet — adulte comme enfant — ayant vécu pendant 4 ans au contact d'un cracheur de bacilles, n'est non seulement pas « vacciné » contre la tuberculose, mais qu'en cas de persistance de l'exposition, il a bien plus de chances de devenir tuberculeux qu'un sujet non exposé, ou qu'un sujet récemment exposé.

f) Enfin, devant tout sujet à sensibilité tuberculinique négative, on comprendra certes la grande utilité qu'il y a à ajouter à la résistance générale, l'appoint de la résistance spécifique conférée par la vaccination. Mais on ne méconnaîtra pas qu'en l'état actuel des choses, la résistance générale et l'absence d'exposition prolongée restent l'essentiel.

Tels sont les quelques indices qui permettront peut-être de se diriger. Il est possible qu'à la lumière d'une expérience non encore acquise, l'un ou l'autre d'entre eux se trouvent en défaut. Mais au moins auront-ils servi à interroger les faits d'une manière nouvelle. — Et c'est par eux que nous terminerons ce travail. Heureux s'il a pu apporter tel fait nouveau ou tel autre, développer tel point de vue, soulever telle hypothèse. Mais il voudrait aussi avoir réagi contre une tendance trop exclusive de la phtisiologie contemporaine. Le phtisiologue d'aujourd'hui, c'est un monsieur qui, sur le point d'engager un nouvel employé, n'en voudrait connaître que l'apprentissage effectué dans la dernière place, et ne s'intéresserait nullement à la valeur d'ensemble de l'employé, à son aptitude générale au travail qui va lui être demandé. Et ce serait parfait si la tuberculose était la diphtérie ou la scarlatine. Mais la tuberculose est la tuberculose. N'oublions jamais qu'avant l'allergie, il y a l'homme et le bacille tuberculeux.

CONCLUSIONS

I. — Les faits anatomo-pathologiques et les considérations épidémiologiques démontrent que la primo-infection n'est pas le seul épisode tuberculeux latent survenant chez l'homme. D'autres épisodes lui succèdent dans le courant de la vie. C'est à l'étude de leurs lésions, indifféremment appelées réinfections abortives ou réinfections latentes, qu'est consacré le présent travail, basé sur l'autopsie de 100 sujets âgés non décédés de tuberculose pulmonaire.

II. — L'étude des réinfections exige la connaissance préalable des résidus de la primo-infection. Ces résidus siègent presque toujours au niveau du poumon. Ils consistent en un petit nodule pulmonaire calcifié ou ossifié, 9 fois sur 10 unique, exceptionnellement localisé à l'extrême sommet, et en une lésion ganglionnaire plus volumineuse, histologiquement semblable, retrouvée généralement dans un ou deux ganglions. Il est probable que les très petits chancres peuvent disparaître complètement. Les lésions de primo-infection bénigne de l'adulte sont très mal connues.

III. — Bien que les lésions de réinfection siègent presque exclusivement dans les parties hautes du poumon et soient en général petites, il n'y a aucun moyen sûr, si elles sont anciennes, de les distinguer par elles-mêmes des lésions de primo-infection. L'absence d'ossification et l'importance de la sclérose environnante sont des caractères inconstants : lorsqu'ils existent, ce n'est pas d'une allergie histologique qu'ils relèvent, mais de l'âge auquel la lésion est survenue et de son siège volontiers apical. C'est par l'absence d'altération notable des ganglions satellites qu'une lésion de réinfection sera distinguée d'une lésion de primo-infection. Dans quelques rares cas atypiques, ce moyen de diagnostic se trouvera en défaut.

IV. — Les lésions de réinfection peuvent être divisées en lésions apicales et en lésions non apicales, les premières décrites de longue date, les secondes moins bien connues. On appellera lésions apicales toutes celles se projetant radiologiquement au-dessus de la clavicule.

V. — Parmi les réinfections apicales, on peut distinguer des lésions *macroscopiquement* tuberculeuses, et la pneumonie ardoisée. Les réinfections macroscopiquement tuberculeuses sont constituées par des nodules caséeux, calcifiés ou ossifiés. Elles ont été observées dans un tiers des cas autopsiés. Leur caractère est de s'entourer précocement et abondamment de sclérose.

VI. — La pneumonie ardoisée, petit disque fibreux de l'extrême sommet, a été observée dans la moitié des cas autopsiés. C'est une sclérose pulmonaire systématique, comportant un comblement fibreux des alvéoles et une énorme hyperplasie du tissu élastique. Quelquefois, la sclérose collagène et élastique prend un caractère anarchique. Dans près de la moitié des cas de pneumonie ardoisée, on observe au sein des plages de fibrose, de microscopiques nodules hyalins, calcifiés ou ossifiés.

VII. — On ne peut attribuer tous les cas de pneumonie ardoisée à la tuberculose. Seuls lui reviennent ceux comportant des nodules microscopiques hyalins, calcifiés ou ossifiés, soit environ la moitié des cas. Les autres sont vraisemblablement des fibroses d'un type particulier, dues à la stase lymphatique physiologique de l'extrême sommet. C'est par la même stase que s'expliquent la fréquence des lésions tuberculeuses de l'extrême sommet, et l'exubérance de la sclérose qui d'édifie autour d'elles. L'existence de cette stase lymphatique de l'apex est établie par de multiples considérations.

VIII. — La notion de stase lymphatique peut être utilement appliquée à d'autres domaines de la pathologie pulmonaire. Elle peut, en particulier, contribuer à expliquer comment apparaît, s'aggrave et se termine la silicose.

IX. — Les réinfections non apicales ont été observées dans un peu plus de la moitié des cas. Trois fois sur quatre, elles sont localisées dans le lobe supérieur. Elles peuvent exister sans réinfections apicales, mais c'est une éventualité rare. On les surprend quelquefois à leur stade caséeux. Habituellement ce sont de très petits nodules hyalins, calcifiés, plus rarement ossifiés. On en observe un, deux ou trois, rarement davantage. Il est vraisemblable que beaucoup de très petites réinfections échappent.

X. — Contrairement à l'opinion généralement admise, les lésions tuberculeuses latentes, qu'elles soient de primo-infection ou de réinfection, ont une tendance manifeste à se stériliser. L'ensemble des recherches consacrées à ce problème montrent que, dans la moitié des cas, les lésions latentes sont déjà stériles au stade caséeux, et qu'elles le sont dans les 4/5 des cas au stade de calcification, de sclérose ou d'ossification. Il est possible que les lésions de l'adulte se stérilisent plus lentement que celles de l'enfant. — En opposition avec la stérilité habituelle des lésions latentes anciennes, il apparaît que les ganglions broncho-médiastinaux *macroscopiquement* non tuberculeux de plus de la moitié des sujets âgés, renferment des bacilles tuberculeux. Toutefois, leur mise en évidence exige que l'inoculation au cobaye ait porté sur des fragments provenant de *tous* les ganglions présents.

XI. — La recherche radiologique et anatomo-pathologique des lésions de réinfection à différents âges de la vie montre que c'est sur toute la durée de l'existence que s'échelonne l'apparition des réinfections. Même les sujets les plus âgés peuvent en présenter de récentes.

XII. — Le problème de l'origine endogène ou exogène des lésions de réinfection latente peut être élucidé à l'aide de faits bactériologiques, anatomo-pathologiques ou expérimentaux. Au point de vue bactériologique, la précoce stérilisation des lésions de primo-infection exclut pour la plupart des réinfections la possibilité d'une origine endogène. Il est toutefois concevable que certaines d'entre elles soient dues à l'essaimage des bacilles présents dans les ganglions macroscopi-

quement sains du médiastin. Mais diverses considérations donnent à penser que ces bacilles sont déjà eux-mêmes, dans la majorité des cas, les témoins d'épisodes de réinfection exogène, épisodes trop discrets pour avoir laissé des lésions pulmonaires macroscopiquement constatables. — La comparaison entre la fréquence des tuberculoses à bacille bovin de l'enfance et la rareté des tuberculoses à bacille bovin de l'âge adulte, comme on l'observe en Grande-Bretagne, apporte un autre argument formel en faveur de l'origine exogène des lésions tuberculeuses de l'adulte.

XIII. — Au point de vue anatomo-pathologique, on observe quelquefois, longtemps après la primo-infection, des lésions tuberculeuses récentes des ganglions du médiastin, survenant en l'absence de toute lésion macroscopique récente du poumon. Décrites pour la première fois par GHON, ces adénites ont été attribuées par cet auteur à la reviviscence de la part ganglionnaire du complexe primaire : leurs bacilles pourraient, en essaimant au poumon, y déterminer des lésions de réinfection. Les faits décrits par GHON représentaient le principal argument en faveur de l'origine endogène des réinfections. En réalité, la survenue possible des adénites récentes *en l'absence de toute séquelle ganglionnaire de primo-infection*, l'âge tardif de leur apparition, enfin l'absence constante de reviviscence des séquelles *pulmonaires* de primo-infection, se trouvant pourtant dans les mêmes conditions histologiques et bactériologiques que les ganglionnaires, obligent à attribuer la majeure partie des syndromes de GHON à des réinfections exogènes. L'aspect atypique de ces réinfections — invisible lésion pulmonaire, notable lésion ganglionnaire — ne peut s'expliquer que par des dispositions lymphatiques particulières des sujets qui en sont atteints.

XIV. — Au point de vue expérimental, il était classique d'opposer à la possibilité de réinfections exogènes bénignes, la solide immunité laissée par la primo-infection. Les recherches expérimentales récentes, en pénétrant plus avant dans le mécanisme intime de cette immunité, et en montrant le caractère relatif, établissent en réalité que seules les primo-infections graves opposent une résistance efficace aux bacilles de surinfection. D'autre part, en opérant dans des con-

ditions voisines de celles rencontrées dans l'infection naturelle de l'homme, ces recherches ont pu reproduire des lésions de réinfection latentes très proches de celles de l'homme, et ont ainsi levé le veto expérimental dont l'origine exogène des réinfections humaines semblait frappée. — Enfin, les faits expérimentaux établissent que l'allergie tuberculinique déterminée par l'infection tuberculeuse s'éteint lorsque l'infection guérit : ce qui, d'accord avec la notion de stérilisation des lésions tuberculeuses latentes de l'homme, explique les cas déjà nombreux de disparition de la sensibilité tuberculinique observée chez l'homme, et rend probable que l'habituelle sensibilité tuberculinique des sujets d'un certain âge est due aux réinfections répétées qui les ont atteints, et non à une indéfinie persistance du pouvoir allergisant des lésions de primo-infection.

XV. — L'étude des rapports entre réinfections latentes et phtisie pose le problème de la continuité ou de la discontinuité de comportement de l'organisme devant l'infection tuberculeuse. Les faits anatomo-pathologiques, radiologiques et épidémiologiques établissent que certaines réinfections latentes peuvent ultérieurement donner lieu à des phtisies, mais que c'est une éventualité assez rare. Etant donné que la *résistance spécifique* conférée par ces épisodes, et par les épisodes tuberculeux abortifs en général, est nettement insuffisante pour expliquer d'une manière satisfaisante l'absence si fréquente de phtisie — le rôle de la *résistance spécifique* ne devenant éminent qu'en cas de tuberculose manifestement évolutive —, il devient nécessaire de faire une plus large part que par le passé, et même la part principale, à la *résistance générale* opposée à la tuberculose, ainsi qu'aux *conditions de contamination* existant dans chaque cas donné. Seul le jeu de la *résistance générale* — qui est faite de la conjonction d'une résistance héréditaire et d'une résistance actuelle — explique dans certains cas l'identité de comportement devant primo-infection et réinfection. Seules les conditions de contamination expliquent souvent, chez l'adulte comme chez l'enfant, l'absence, la bénignité ou la gravité des lésions tuberculeuses. Il est possible que la connaissance exacte et lentement acquise, du comportement radiologique et tuberculinique d'un sujet dont les conditions d'exposition

seraient rigoureusement connues, puisse fournir des renseignements importants sur les chances que ce sujet présente d'être un jour atteint par la phthisie. Il appartiendra à des recherches nouvelles de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse.

Vu :

LE DOYEN :
TIFFENEAU.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THESE :
TROISIER.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ABRIKOSOFF (J. E.). — Ueber die ersten anatomischen Veraenderungen bei Lungenphtise (*Virchows Archiv* 178, 1904, p. 173-174).
- AMEUILLE (P.), KUDELSKI (El. et Ch.). — Formes abortives de la tuberculose pulmonaire (*Revue de Médecine*, 1933, p. 377-398).
- Problèmes des tuberculoses abortives (*Presse Médicale*, 1936, p. 1580-1583).
- AMEUILLE (P.) et LE MELLETIER. — L'inexplorable en radiologie pulmonaire (*Revue de Médecine*, 1935, p. 111-123).
- AMEUILLE (P.), LEMOINE (J.-M.) et FAUVET (J.). — Voies de suppléance circulatoire aux oblitérations de l'artère pulmonaire (*Annales d'Anatomie Pathologique*, 14, 1937, p. 660-663).
- AMEUILLE (P.), LEMOINE (J.-M.) et NOUAILLE (J.). — Suppléance circulatoire par les adhérences après ligature des veines pulmonaires (*Annales d'Anatomie Pathologique*, 15, 1938, p. 85-88).
- AMEUILLE (P.), SAENZ (A.) et CANETTI (G.). — Les réinfections tuberculeuses abortives du poumon (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1938, séance du 8 avril).
- AMEUILLE (P.), CANETTI (G.) et BELLIN. — Adénopathie caséuse médiastinale chez l'adulte (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1939, p. 403-408).
- ANDERS (H. E.). — Die Pathogenese der Altersphtise (*Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch.* 23, 1928, p. 406-425).
- Ueber das Lokalisationsgesetz des phtisischen Reinfekts. (*Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch.* 24, 1929, p. 186-210).
- Bakteriologische Befunde bei Primaerkomplexen in verschiedenen Lebensaltern (*Beitr. z. Klinik d. Tuberk.* 81, 1932, p. 260-280).
- ANTOINE (G.). — Répartition des poussières siliceuses dans les poumons (*Annales de Médecine légale*, 15, 1935, p. 108-125).
- ARAI. — Ueber Chalikosis pulmonum (*Virchows Archiv*. 228, 1920, p. 510-525).
- ARMAND-DELILLE (P.-F.), LESTOQUOY (Ch.) et HUGUENIN (R.). — La Tuberculose pleuro-pulmonaire de l'Enfant et de l'Adolescent (Paris. 1933, A. Legrand, édit.).

- ARNOLD. — Untersuchungen ueber Staubinhalation und Staubmetastasen (Leipzig, 1885).
- ARNOULD (E.). — La Tuberculose conjugale et la Contagion tuberculeuse chez les adultes (*Revue de la Tuberculose*, 1925, p. 177).
- ASCHOFF (L.). — Ueber die natuerlichen Heilungsvorgaenge bei der Lungenphtise (Muenchen, 1922, J. Bergmann, édit.).
- Ueber den phtisischen Reinfekt der Lungen (*Klinische Wochenschrift*, 1929, p. 1-6).
- Ueber die Selbstreinigung der Lunge vom Steinstaub. (*Verh. d. Deutsch. Gesellsch. f. Innere Medizin*, 48, 1936, p. 100-107).
- BAAR (K.). — Atelektatische Lungenspitzennarben (*Beitr. z. Klinik d. Tuberculose*, 89, 1937, p. 123-127).
- BAER. — Zur Erfassung des pulmonalen Primaerkomplexes (Ranke) im Kindesalter (*Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 60, 1925, p. 630).
- BALDWIN (E. R.) et GARDNER (L. U.). — Reinfection in Tuberculosis. Experimental arrested tuberculosis and subsequent infections (*American Review of Tuberculosis*, 5, 1921, p. 429-517).
- BALLIN. — Der tuberkuloese primaere Komplex im Roentgenbild der Lunge (*Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 51, 1922, p. 127).
- BARD (L.). — Les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire. (Paris, Maloine, édit., 1927).
- BEHRING (V.), ROEMER et RUPPELL. — Tuberk. Beitr. z. Exp. Therapie, Marburg, 1902, Fasc. 5-7.
- BEITZKE (H.). — Zur Frage der Infektionswege (*Zeitsch. f. Tuberkulose*, 47, 1927, p. 18-22).
- Ueber den Abbau des verkalkten Druesenprimaerherdes. (*Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch.*, 1929, p. 211-212).
- Pathologische Anatomie der Lungentuberkulose im Pubertaetsalter (*Ergebn. d. Gesam. Tuberkuloseforschung*, vol. 3, 1931, p. 1-40).
- BELLIÈRES. — Dépistage, contrôle, traitement et prophylaxie parmi le personnel infirmier de l'Assistance Publique de Paris. (*Thèse Paris*, 1932).
- BELT, IRWIN et KING. — Silicon and dust deposits in the tissues of persons without occupational exposure to siliceous dusts. (*The Canadian Medical Association Journal* 34, 1936, p. 125-133).
- BERNARD (Léon). — Discussion (*Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1914, p. 655-658).
- Les débuts et les arrêts de la tuberculose pulmonaire. (Paris, Masson, 1931).
- BERNARD (Léon), DE POTTER et THOMAS (M.). — Sommets tuberculeux et scléroses pulmonaires non évolutives (*Presse Médicale*, 1925, p. 929-932).

- BERNARD (E.) et WEIL (J.). — Raccourcissement du délai moyen entre l'âge de la primo-infection tuberculeuse et l'âge de la tuberculose pulmonaire-maladie (*Presse Médicale*, 1938, p. 698-701).
- BERNARD (E.) et MOINE (M.). — Existe-t-il un abîme au point de vue du nombre entre la tuberculose-infection et la tuberculose-maladie ? (*Presse Médicale*, 1938, p. 1033-1036).
- BESSIN (A.). — Ueber die knorpelähnlichen Pleuraschwien (Virchows Archiv., 280, 1931, p. 837-851).
- BETTMAN (R.). — Reaction of Pleura to particular matter : especially in presence of Pneumothorax (*Archives of Surgery*, 10, 1925, p. 523).
- BEUTEL (A.). — Die Topographie und Morphologie intrapulmonärer und intraglandulärer Verkalkungen (*Erg. d. Gesammt. Tub. Forschung*, vol. 4, 1932, p. 457-483).
- BEZANÇON (F.) et de SERBONNES (H.). — Superinfection tuberculeuse expérimentale du cobaye. Etude des phénomènes allergiques cutané et pulmonaire (*Annales de Médecine*, 1, 1914, p. 129-152).
- BEZANÇON (F.) et BRAUN (P.). — Le Stade anatomo-clinique précurseur de la phthisie chronique de l'adulte (*Presse Médicale*, 1927, p. 1601-1605).
- BEZANÇON (F.), BRAUN (P.), Mme FREY-RAGU et Mlle RAYMOND. — La signification des cuti-réactions nulles à la tuberculine et des virages tardifs (*Bulletin de l'Académie de Médecine*, 118, 1937, p. 71-86).
- BEZANÇON (F.) et DELARUE (J.). — Les scléroses et les formes « interstitielles » de la tuberculose pulmonaire (Etude morphologique). (*Annales d'Anatomie Pathologique*, 13, 1936, p. 241-273).
- BEZANÇON (F.) et DELARUE (J.). — Les scléroses et les formes « interstitielles » de la tuberculose pulmonaire (Histogénèse et pathogénèse). (*Annales d'Anatomie Pathologique*, 14, 1937, p. 777-807).
- BIELING (R.). — Gestaltungsfaktoren der Tuberkulose. (*Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 86, 1935, p. 501-527).
- BINET (L.) et JAULMES (Ch.). — Poumons et Microbes (*Presse Médicale*, 1938, p. 1281-1282).
- BIRCH-HIRSCHFELD. — Ueber den Sitz und die Entwicklung der primären Lungentuberkulose (*Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, 64, 1899, p. 58-128).
- BLUMENBERG (W.). — Die Tuberkulose des Menschen in den verschiedenen Lebensaltern auf Grund anatomischer Untersuchungen (*Beitraege z. Klinik d. Tuberkulose*, 62, 1925-26, p. 532-590, p. 711-744 et 63, 1926).
- BLUMENBERG (W.). — Kritik der Stadienlehre der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung des Sekundärstadiums Rankes (*Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 71, 1929, p. 384-448).

- BODAERT (R.). — Recherches sur la localisation et le mode de développement de l'œdème lymphatique (*Bullet. de l'Acad. Roy. de Belgique*, 4^e série, 9, 1895, p. 803-834).
- BOEHNE (A.). — Chemische Untersuchungen an pneumokoniotischen Bergarbeiterlungen (*Klin. Wochenschrift*, 1924, p. 1909-1912).
- BOEHNE (A.). — Die Klinik der Staubkrankheiten der Lunge (*Verh. d. Deutsch. Gesellsch. f. Inn. Medizin*, 48, 1936, p. 126-142).
- BOEHNE (C.). — Ueber die Spitzenpleuraschwielen; anatomische Untersuchungen an 600 Faellen (*Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 75, 1930, p. 164-169).
- BOQUET (A.). — Sur le mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale (2^e Mémoire). (*Annales de l'Institut Pasteur*, 50, 1933, p. 5-66).
- BOQUET (A.) et NÈGRE (L.). — Sur l'Hypersensibilité aux tuberculines et au bacille de Koch dans la tuberculose expérimentale (*Annales de l'Institut Pasteur*, 40, 1929, p. 11).
- BOQUET (A.), VALTIS (J.) et SAENZ (A.). — Sur le Mécanisme de l'infection tuberculeuse expérimentale (1^{er} Mémoire) (*Annales de l'Institut Pasteur*, 46, 1931, p. 373).
- BOQUET (A.) et BRETEY (J.). — Développement et évolution de la sensibilité à la tuberculine chez le cobaye (*Annales de l'Institut Pasteur*, 52, 1934, p. 252-277).
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Sur la dispersion des bacilles de surinfection dans l'organisme des cobayés tuberculeux (*C. R. Soc. Biologie*, 121, 1936, p. 211-213).
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Sort des bacilles d'épreuve dans l'organisme des cobayes tuberculeux surinfectés par voie veineuse (*C. R. Soc. Biol.*, 124, 1937, p. 1156-1159).
- BOQUET (A.) et LAPORTE (R.). — Sort des bacilles d'épreuve dans les organes des lapins tuberculeux surinfectés par voie veineuse (*C. R. Soc. Biol.*, 124, 1937, p. 1267-1269).
- BORREL (A.). — Pneumonie et Tuberculose chez les troupes noires (*Annales de l'Institut Pasteur*, 34, 1920, p. 105-148).
- BRAEUNING (H.). — Der Beginn der Lungentuberkulose beim Erwachsenen. Leipzig, 1938, Thieme édit.
- BRAEUNING (H.) et REDEKER (F.). — Die haematogene Lungentuberkulose des Erwachsenen (*Tuberkulose-Bibliothek*, vol. 38, 1931).
- CALMETTE (A.). — L'infection bacillaire et la tuberculose. 4^e édit. Paris, Masson, 1936.
- CANETTI (G.). — De l'origine des cicatrices tuberculeuses non apicales du poumon (*Annales d'Anatomie Pathologique*, 14, 1937, p. 863-868).
- CANETTI (G.). — Etude critique des données anatomiques actuelles sur la primo-infection pulmonaire (*Revue de Médecine*, 1938, p. 138-157).
- CEELEN (W.). — Ueber Karnifikation in tuberkuloesen Lungen (*Virchows Archiv*, 214, 1913, p. 99-131).

- CHABAUD (J.). — Des stades précoces et du mécanisme initial de certaines tuberculoses de l'adulte (*Revue de la Tuberculose*, 1931, p. 946-957).
- Le complexe secondaire des allergiques (*Revue de la Tuberculose*, 1931, p. 308-316).
- Le rôle du système lymphatique dans la tuberculose pulmonaire de l'adulte (*Revue de la Tuberculose*, 1934, p. 225-252).
- L'Adénopathie trachéo-bronchique de l'adulte allergique (*Revue de Médecine*, 1938, p. 103-129).
- COULAUD (E.). — Caractères de l'état allergique observé chez les animaux de laboratoire après injection de bacilles de Koch enrobés dans la paraffine (*C. R. Soc. Biol.*, 119, 1935, p. 368-369).
- La valeur des réactions tuberculiniques négatives (*Revue de la Tuberculose*, 1936, p. 1185-1190).
- COULAUD (E.) et DUGAS (J.). — L'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse pure de l'adulte allergique (*Revue de la Tuberculose*, 1936, p. 1177-1183).
- COURCOUX et ALIBERT (J.). — La primo-infection du jeune adulte (*Presse Médicale*, 1937, p. 2076).
- CRIMM (P. D.) et DARWIN (M.). — Tuberculin anergy in cases with pulmonary calcifications (*American Review of Tuberculosis*, 39, 1939, p. 64-69).
- CROIZIER (L.), MARTIN (E.) et POLICARD (A.). — La Fibrose pulmonaire des Mineurs. Paris, Masson, 1938.
- DAVSON (J.) et SUSMAN (W.). — Apical scars and their relationship to siliceous dust accumulation in non silicotic lungs (*Journal of Path. and Bacteriol.*, 45, 1937, p. 597-612).
- DEBENEDETTI, TRESSARIEUX et BALGAIRIES. — Cuti-réactions tuberculiniques et états radiologiques (*Revue de la Tuberculose*, 1936, p. 1098-1100).
- Virages de cuti-réactions négatives et états radiologiques (*Revue de la Tuberculose*, 1936, p. 1101-1102).
- DEJERINE (M. J.). — Recherche du bacille de Koch dans la tuberculose calcifiée (*C. R. Soc. Biol.*, 1, 1884, p. 500-505).
- DOLLY (F.) et WIESE (E.). — Effects of a large closed bi-lateral pneumothorax on thoracic lymph flow (*Archives of Surgery*, 18, 1929, p. 542-552).
- DUFOURT (A.). — Les surinfections exogènes dans le cours de la tuberculose pulmonaire (*Journal de Médecine de Lyon*, 1937, p. 643-654).
- DUFOURT (A.) et BRUN (J.). — Les vestiges des lésions primaires tuberculeuses chez l'adulte et leur incidence sur le développement des lésions du type tertiaire (*Journal de Médecine de Lyon*, 1935, p. 215-221).
- DUGAS (J.). — La tuberculose ganglionnaire de l'adulte allergique. Thèse Paris, 1937, Arnette édit.

- EASTWOOD (A.) et GRIFFITH (F.). — The incidence and bacteriological characteristics of tuberculous infection in children (*Reports to the Local Government Board on Public Health and Medical Subjects*, New series. No 88, 1914, p. 1-104).
- FELDMAN et BAGGENSTOSS. — The residual infectivity of the primary complex of tuberculosis (*American Journal of Pathology*, 32, 1938, p. 473-490).
- FISCHER (W.). — Ueber reaktivierte Tuberkulose bei Tumor-Cachexie und chronischen Krankheiten aelterer Leute (*Deutsch. Arch. f. Klin. Medizin*, 99, 1910, p. 317-382).
- FOCKE (F.). — Ueber die kartilaginoesen Pleuraschwien an der Lungenspitze (*Beitr. z. Klinik der Tuberkulose*, 59, 1924, p. 228-239).
- GAFFKY. — Zur Frage der Infektionswege der Tuberkulose (*Tuberculosis*, 6, 1907, p. 407-458).
- GARDNER (L. U.). — The relatively early lesions of experimental pneumoconiosis produced by granit inhalation and their influence on pulmonary tuberculosis (*American Review of Tuberculosis*, 4, 1920, p. 734-755).
- Etiology of Pneumoconiosis (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1938, p. 1925-1936).
- The similarity of the lesions produced by silica and by the tubercle bacillus (*American Review of Pathology*, 13, 1937, p. 13-23).
- The Pathology of artificial pneumo-thorax in pulmonary tuberculosis (*American Review of Tuberculosis*, 10, 1925, p. 501-533).
- GERSTEL (G.). — Vergleichende Untersuchungen an Staublungen: II. Ueber den Kieselsaure- und Titangehalt der Lungen von 100 Staubkranken (*Arch. f. Gewerbepathol. u. Gewerbs Hyg.*, 6, 1935, p. 304-348).
- GHON (A.). — Der primaere Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. Wien, Urban et Schwarzenberg, 1912.
- GHON (A.) et KUDLICH. — Ein Beitrag zur Frage des mehrfachen Primaerinfekts bei der pulmonalen Tuberkuloseinfektion im Kindesalter. *Medizinische Klinik*, 1924, p. 1284-1286.
- GHON (A.) et POTOTSCHNIG (G.). — Ueber den primaeren tuberkulosen Lungenherd beim Erwachsenen nach initialer Kindheitsinfektion und nach initialer Spaetinfektion und seine Beziehung zur endogenen Reinfektion. *Beitr. z. Klinik. d. Tuberkulose*, 41, 1919, p. 103-123.
- GHON (A.) et WINTERNITZ (F.). — Zur Frage ueber die Hauefigkeit der primaeren pulmonalen und extrapulmonalen Tuberkuloseinfektion beim Saegling und Kind. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 39, 1924, p. 400-417.
- GHON (A.) et KUDLICH. — Zur Reinfektion bei der menschlichen Tuberkulose. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 41, 1925, p. 1-18.

- GHON (A.), KUDLICH et SCHMIEDL. — Die Veraenderungen der Lymphknoten in den Venenwinkeln bei der Tuberkulose und ihre Bedeutung. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 46, 1926, p. 1-31 et 98-123.
- GHON (A.), KREIDLER et KUDLICH. — Zur Entstehung der Reinfection der menschlichen Lungenphtise. *Virchows Archiv*, 264, 1927, p. 563-586.
- GHON (A.) et KUDLICH. — Gibt es eine tuberkuloese lymphoglandulaere Exazerbation in Lymphknotengruppen ohne unmittelbare Verbindung miteinander ? *Medizinische Klinik* 1929, p. 54-56.
- GIESE (W.). — Die schwierige Induration der Lungenlymphknoten. *Beitr. z. Pathol. Anatomie*, 90, 1933, p. 555-622.
- Die pathologische Anatomie der Staubkrankheiten der Lunge. *Verh. d. Deutsch. Gesellsch. f. Inn. Mediz.*, 48, 1936, p. 107-125.
- GRAEFF (S.). — Der Beginn der Lungenschwindsucht. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 70, 1928, p. 173-212.
- GRIFFITH (A. Stanley). — An enquiry, based on a serie of autopsies into the occurence and distribution of tuberculosis infection in children and its relation to the bovine and the human types of tubercle Bacilli respectively. *Reports to the local Government Board on Public Health and Medical Subjects*, New Series, n° 88, 1914, p. 105-156.
- Types of tubercle bacilli in human tuberculosis. *Journal of Path. and Bacteriology*, 32, 1929, p. 813-840.
- Bovine tuberculosis in man. *Tubercle* 18. 1936-37, p. 529-543.
- GROBER. — Die Resorptionskraft der Pleura. *Habilitationsschrift*, Iéna, 1901.
- GROSS. — Ueber die alveolare Reaktion der Lunge gegenueber Russ, Quarzstaub und Phtisebazillen. *Beitr. z. Pathol. Anatomie* 76.
- HACKMANN (Chr.). — Ueber der Kieselsauregehalt pneumokoniotischer Lungen. *Beitr. z. Pathol. Anatomie*, 90, 1933, p. 623-665.
- HAMEL. — *Beitraege z. Klinik d. Tuberkulose*, 75, 1930, p. 135.
- HARBITZ (F.). — Untersuchungen ueber die Haefigkeit, Lokalisation und Ausbreitungswege der Tuberkulose. Christiania, 1905.
- HARTMANN. — Beitrage zur roentgenologischen Untersuchung des primaeren Lungenherdes. *Ref. Zbl. Radiologie*, 7, 1930, p. 33.
- HEIMBECK. — V. Rapports du 10^e Congrès International contre la Tuberculose à Lisbonne, septembre, 1937.
- HESSE (F.). — Beitrage zur Anatomie, Statistik und klinischen Diagnose der Tuberkulose. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 58, 1924, p. 244-257.

- HUBERT (R.). — Ueber Ausheilungsvorgaenge bei Lungentuberkulose mit besonderer Beruecksichtigung der Karnifikation. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 41, 1926, p. 379-383.
- HUEBSCHMANN (P.). — Réponse à Beitzke. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 47, 1927, p. 23-25.
- Pathologische Anatomie der Tuberkulose. Berlin, J. Springer, 1928.
- Ueber Heilungsvorgaenge bei Lungentuberkulose. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 68, 1928, p. 718-722.
- Die Entstehung und Entwicklung der Tuberkulose im Lichte neuerer Forschung. *Verhandlungen d. Deutsch. Pathol. Gesellschaft*, 1929, p. 103-123.
- HUGUENIN (R.) et DELARUE (J.). — Recherches expérimentales sur les réactions pathologiques initiales de l'alvéole pulmonaire. *Annales d'Anatomie Pathologique*, 1929, p. 1181-1195.
- HUSTEN (Karl). — Die Steinstauberkrankungen der Ruhrbergleute. *Klin. Wochenschr.* 1931, p. 506-508.
- ICKERT (F.). — Staublunge und Staublungentuberkulose. Berlin, J. Springer, 1928.
- Ueber isolierte Kalkherde bei Erwachsenen. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 63, 1926, p. 482-496.
- Ueber exogene Reinfekte und die Superinfektion bei Tuberkulose. *Tuberkulose Bibliothek*, n° 71.
- JEANNERET et FAMÉ. — Localisations radiologiques des adénopathies trachéo-bronchiques. *Revue de la Tuberculose*, 1932, p. 146-153.
- KAELBLE. — *Muenchener Medizinische Wochenschrift*, 1899, p. 622.
- KALBFLEISCH (H.). — Ueber die pathologische Anatomie der Alters-tuberkulose. *Erg. d. Gesammt. Tub. Forschung*, vol. 4, 1932, p. 47-114.
- KAYSER-PETERSEN (J. E.). — Die Bedeutung der Superinfektion fuer das tuberkulose Geschehen beim Menschen. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 86, 1935, p. 582-615.
- KNUESLI. — Die Lokalisation des primaeren Herdes in der Lunge. *Ref. Zbl. Radiologie*, 1, 1926, p. 851.
- KOENIGSFELD et PUHL. — Ueber Verimpfung phtisicher Primaer-komplexe des Menschen auf Meerschweinchen. *Zeitsch. f. d. Gesammt. Exp. Medezin.* 35, 1923, p. 340-346.
- KOPPENHOEFER (G. F.). — Ueber die geweblichen Veraenderungen nach experimenteller Zufuhr von kolloidaler Kieselsaure. *Virchows Archiv*, 297, 1936, p. 271-304.
- KOURILSKY et ONG-SIAN-GWAN. — Réactions cutanées allergiques et réactions humorales chez les tuberculeux. *Revue de la Tuberculose*, 1935, p. 345-350.
- KRAUSE (Allen) et PETERS (D.). — Description of graphic records of the local allergic and immune reactions to tuberculous reinfection in guinea pigs. *American Review of Tuberculosis*, 4, 1920, p. 551-563.

- The dissemination of tubercle bacilli in the immune guinea pigs, with the discussion of probable factors involved in tuberculo-immunity. *American Review of Tuberculosis*, 14, 1926, p. 211-236.
- Summary, analysis and applications of the studies on tuberculous infection. *American Review of Tuberculosis*, 14, 1926, p. 271-305.
- KRAUSE (Allen) et WILLIS (H. S.). — The influence of frequently repeated reinfections on allergy and immunity in tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 14, 1926, p. 316-343.
- KREIPE (G.). — Ueber anthrakotische Pleurapigmentierung und Pleuraknoetchen. *Beitr. z. Pathol. Anatomie*, 96, 1935-36, p. 466-476.
- KUDLICH (H.). — Zur pathologischen Anatomie der Kindertuberkulose. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 75, 1930, p. 575-591.
- KUDLICH (H.) et REIMANN. — Zur Morphologie und Genese des Fruehinfiltrats. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 55, 1929-30, p. 289-301.
- KUOSS (G.). — De l'hérédité parasitaire de la tuberculose humaine, *Thèse Paris*, 1898.
- LANGE (Bruno). — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunitaet gegen tuberkuloese Superinfektion. *Zeitsch. f. Hyg.*, 110, 1929, I, p. 185-196 ; II, p. 197-208.
- Epidemiologie der Tuberkulose. *Zbl. f. Bakteriologie*, Orig. 127, 1932-33, p. 25-49.
- Die quantitativen, qualitativen und zeitlichen Bedingungen der Infektion mit Tuberkelbazillen und ihre Bedeutung fuer die Krankheitsentstehung. *Deutsch. Med. Wochenschrift*, 1934, p. 197-201.
- Die Bedeutung von Erbfaktoren fuer Entstehung und Verlauf der Tuberkulose. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 72, 1935, p. 241-262.
- Vorkommen und Verlauf der tuberkuloesen Primaerinfektion des Erwachsenen. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 78, 1937, p. 145-153.
- Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage nach der Bedeutung von Superinfektionen fuer Entstehung und Verlauf tuberkuloeser Krankheitsprozesse. *Zeitsch. f. Tuberkulose*, 77, 1937, p. 249-269.
- LANGE (Bruno) et LYDTIN (K.). — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Immunitaet gegen tuberkuloese Superinfektion. III, Eigene Versuche mit tuberkuloeser Superinfektion an Meerschweinchen. *Zeitsch. f. Hyg.*, 110, 1929, p. 209-223.
- LANGE (Max). — Der primaere Lungenherd bei der Tuberkulose der Kinder. *Zeitschr. f. Tuberkulose*, 38, 1923, p. 167-181 et 263-283.
- LECOMTE DU NOÛY. — Le temps et la vie. Paris, N. R. F., 1936.

- LETULLE (M.). — La tuberculose pleuro-pulmonaire. Paris, Maloine, édit., 1916.
- Le poumon. Paris, Maloine, édit., 1924.
- LETULLE (R.). — Etude des réactions humorales dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique de l'infection tuberculeuse. Thèse Paris, 1912.
- LEULIER et POLICARD. — Sur la teneur en silice des ganglions trachéo-bronchiques dans la silicose pulmonaire. *C. R. Soc. Biol.*, 106, 1931, p. 1034-1036.
- LOESCHCKE (H.). — Ueber Entwicklung, Vernarbung und Reaktivierung der Lungentuberkulose Erwachsener. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 68, 1928, p. 251-265.
- Die haematogenen Tuberkulosen. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 81, 1932, p. 171-183.
- LOESCHCKE (H.) et DEHOFF (E.). — Pathologische Anatomie der Lungespitzentuberkulose. *Ergeb. d. Gesammt. Tub. Forschung.*, vol. 2, 1931, p. 81-124.
- LUBENAU. — Experimentelle Staubinhalationskrankheiten der Lunge. *Arch. f. Hyg.*, 63.
- LOOMIS (H. P.). — The Etiology of Tuberculosis. *Journal of the American Medical Association*, 16, 1891, p. 98-99.
- LUEDERS (G.). — Ueber die Hauefigkeit, Groessenverhaeltnisse und Lokalisation roentgenlogisch nachweisbarer Kalkherde in den Lungen. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 74, 1930, p. 227-240.
- LURIE (M. B.). — The fate of tubercle bacilli in the organs of rein-fected rabbits. *Journal of Experimental Medicine*, 50, 1929, p. 747-765.
- MAC FADYAN et MAC CONKEY. — An experimental examination of mesenteric glands, tonsils and adenoids. *British Medical Journal*, 1903, vol. II, p. 129-130.
- MACPHERDAN (M.) et OPIE (E. L.). — Clinical significance of latent pulmonary tuberculosis. *Archives of Internal Medecine*, 52, 1933, p. 137-146.
- Spread of tuberculosis in families. *American Journal of Hygiene*, 22, 1935, p. 643-665.
- MANTOUX. — Congrès de Médecine de Paris, 1907.
- MARCH (J.) et BOETTNER. — *In Cuarto Congresso Pan-Americano de la Tuberculosis*, t. I, Santiago de Chile, 1938.
- MILLER (W. SNOW). — The pulmonary lymph tissue in old age. *American Review of Tuberculosis*, 9, 1924, p. 519.
- The Lung. Charles C. Thomas, édit. Springfield et Baltimore, 1936.
- MUELLER et KLINCKMANN. — Ueber den tuberkuloesen Primaer-komplex des Lunge mit besonderer Beruecksichtigung des Roentgenbildes. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 55, 1923, p. 133-148.

- NAEGELI (O.). — Ueber Hauefigkeit, Lokalisation und Ausheilung der Tuberkulose nach 500 Sektionen des Zuercherischen pathologischen Instituts. *Virchows Archiv*, 160, 1900, p. 426-472.
- NAGEOTTE (J.). — L'organisation de la matière dans ses rapports avec la vie. Paris, Alcan, 1922.
- NELSON, MITCHELL et BROWN. — The intracutaneous tuberculin reaction associated with calcified intrathoracic lesions. *American Review of Tuberculosis*, 37, 1938, p. 311-314.
- NOETZEL (W.). — Ueber die Infektion von der Bakterienresorption der Pleurahöhle. *Arch. f. Klin. Chirurgie*, 80, 1906, p. 678.
- NORDMEYER (N.). — Statistische Befunde ueber die Phtise, unter besonderer Beruecksichtigung der Altersphtise. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 73, 1929-30, p. 280-288.
- NUESSEL (K.). — Die Heilungsvorgaenge der kindlichen endothorakalen Tuberkulose im Roentgenbilde. *Erg. d. Gesamm. Tub. Forschung*, vol. 4, 1932, p. 343-455.
- OLIVA (E. L.). — Ueber die Natur der kartilaginoesen Kuppenschwielen der Lunge. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 84, 1934, p. 602-608.
- OPIE (E. L.) et ARONSON (J. D.). — Tubercle bacilli in latent tuberculous lesions and in lung tissue without tuberculous lesions. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 4, 1927, p. 1-21.
- OPIE (E. L.), MACPHEDRAN (M.) et PUTNAM (P.). — The fate of persons in contact with tuberculosis : the exogenous infection of children and of adults. *American Journal of Hygiene*, 2, 1935, p. 644-682.
- ORSOS. — Die Pigmentverteilung der Pleura pulmonalis und ihre Beziehung zum Atmungsmechanismus und zur generellen mechanischen Disposition der Lungenspitzen fuer die Tuberkulose. *Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch.*, 15, 1912.
- Ueber die Pigmentstreifen der Pleura visceralis. *Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesell.*, 23, 1928.
- Die generelle mechanische Disposition der Lungenkuppen zur Tuberkulose. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 70, 1928.
- PAGEL (W.). — In HENKE-LUBARSCH, *Pathol. Anatomie*, vol. III B.
- PAISSEAU (O.), VALTIS (J.) et KAYEM. — *Presse Médicale*, 1938, p. 225-226.
- PARETZKY (M.). — The disappearance of specific skin hypersensitiveness in Tuberculosis. *American Review of Tuberculosis*, 33, 1936, p. 370-395.
- PARROT (J.). — Ganglions bronchiques et lésions pulmonaires chez les enfants. *C. R. Soc. Biol.* 1876, p. 308.
- PEISSAHOWITSCH et SCHEININ. — Die Pathologie des Staubes. IV. Staubausscheidung und Lymphzirkulation. *Virchows Archiv*, 294, 1934-35, p. 648-652.

- PERETTI. — Welche Erfahrungen sind mit Umgebungs- und Reihenuntersuchungen gemacht worden ? *Zeit. f. Tuberkulose*, 62, 1931, p. 166-190.
- PERRAULT (M.). — La dispersion bacillaire. *Thèse Paris*, 1934.
- PINNER (M.) et KASPER (J. A.). — Pathological peculiarities of Tuberculosis in American negro. *American Review of Tuberculosis*, 26, 1932, p. 463-491.
- PISSAVY (A.). — Les surinfections dans l'étiologie de la tuberculose en milieu hospitalier. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, p. 518-519.
- PIZZINI (L.). — Tuberkelbazillen in den Lymphdruesen Nichttuberkuloeser. *Zeit. f. Klin. Med.*, 21, 1892, p. 329-342.
- PLANNER-WALDINGHOF (K.). — Tuberkulose-Epidemie in Sibirien. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 47, 1921, p. 212-218.
- POLICARD (A.). — Le nodule silicotique pulmonaire. *Presse Méd.*, 1932, p. 1495-1499.
- Mode de formation du nodule silicotique. *Presse Méd.*, 1933, p. 89-92.
 - Etude pratique des particules pigmentées concentrées dans le poumon humain. *Journ. de Méd. de Lyon*, 15, 1934, p. 81-85.
 - Les lésions fondamentales des pneumoconioses minérales humaines et expérimentales. *Presse Méd.*, 1938, p. 1593-1596.
 - Le poumon. Structures et mécanismes à l'état normal et pathologique. Paris, Masson, édit., 1938.
- POLICARD (A.), CROIZIER et MARTIN. — Recherches histo-pathologiques sur les formations nodulaires du poumon dans les pneumoconioses chez l'homme. *Ann. d'Anatomie Pathol.*, 14, 1937, p. 587-606.
- POLICARD (A.) et DUFOURT (A.). — Recherches expérimentales sur les pneumoconio-tuberculoses. *Ann. de Méd.*, 41, 1937, p. 183-209.
- POLICARD (A.), CROIZIER (E.) et MARTIN (E.). — Structure et mode de formation des blocs fibreux du poumon dans les pneumoconioses minérales. *Ann. d'Anat. Pathol.*, 16, 1939, p. 97-132.
- POPPER et AUBERT. — Tuberculino-réaction et calcifications pulmonaires. *Revue de la Tuberculose*, 1936, p. 460-463.
- PUHL (H.). — Ueber phthisische Primaer- und Reinfektion in der Lunge. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 52, 1922, p. 116-165.
- PUSIK (W.) et STRUKOW (A.). — Zur pathologischen Anatomie der Simon'schen Herde. *Zeit. f. Tub.*, 72, 1935, p. 92-97.
- RABINOWITSCH (L.). — Experimentelle Untersuchungen ueber die Virulenz latenter tuberkuloese Herde. *Zeit. f. Tub.*, 15, 1910, p. 217-256.
- RAGNOTTI (E.). — Ueber den tuberkuloesen Spaetprimaeraffekt des Erwachsenen. *Beit. z. Klin. d. Tuberkulose*, 76, 1930-31, p. 459-483.

- HANKE (K. E.). — *Ausgewählte Schriften zur Tuberkulosepathologie*. Herausgegeben von W. und E. Pagel. Berlin, J. Springer, 1928.
- REDEKER (F.) et WALTER (O.). — *Entstehung und Entwicklung der Lungenschwindsucht des Erwachsenen*. Leipzig, Kabitzsch, 1928.
- RIBADEAU-DUMAS (L.), DEBRÉ (R.) et ROLLAND (J.). — La lésion initiale de la tuberculose pulmonaire. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1914, séance du 1^{er} mai.
- RIBADEAU-DUMAS (L.) et PERROCHON. — Les reliquats du tubercule d'inoculation chez l'adulte. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1919, séance du 15 février.
- RIST (E.). — La Tuberculose. Paris, A. Colin, 1927.
- RIST (E.) et AMEUILLE (P.). — Le type adulte de l'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 1914, p. 651-654.
- RIST (E.), LÉON-KINDBERG (M.) et ROLLAND (J.). — Etude sur la réinfection tuberculeuse. *Ann. de Méd.*, 1, 1914. I, p. 310-335 et II, p. 375-394.
- RIST (E.) et SIMON (M.). — Contribution à l'étude de la contagion tuberculeuse chez les infirmières. *Presse Méd.*, 18 octobre 1933.
- RIST (N.). — L'allergie conférée par les bacilles tuberculeux morts enrobés dans les paraffines. *Thèse Paris*, 1938, Le François, édit.
- ROLLAND (J.). — Etude sur le phénomène de Koch et la réinfection tuberculeuse. *Thèse Paris*, 1913-14.
- Evolution anatomique des lésions dans le poumon collabé par le pneumothorax artificiel. *Annales de Médecine*, 17, 1925, p. 327-360.
- ROEMER (P.). — Ueber Immunitaet gegen « natuerliche » Infektion mit Tuberke/bazillen. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 22, 1912, p. 265-299.
- ROUBIER (Ch.) et DOUBROW. — Etude histo-pathologique du mode d'action du pneumothorax artificiel dans la tuberculose pulmonaire. *Revue de la Tuberculose*, 1929, p. 463-487.
- ROUVIÈRE (H.). — Anatomie des lymphatiques de l'homme. Paris, Masson, 1932.
- ROUVIÈRE (H.) et VALETTE. — Physiologie du système lymphatique. Paris, Masson, 1937.
- RUBINSTEIN (H.) et TRIUSS (M.). — Spitzenprozesse. *Tub. Bibliothek*, 56, 1934.
- SAENZ (A.). — Contribution à l'étude de l'allergie et de l'immunité produites chez le cobaye par l'inoculation de bacilles tuberculeux morts enrobés dans l'huile de vaseline. *Rev. d'Immunol.* 1937, p. 530-541.
- SAENZ (A.) et COSTIL (L.). — Diagnostic bactériologique de la tuberculose. Paris, Masson, 1936.

- SAENZ (A.) et CANETTI (G.). — Sur la similitude des lésions de primo-infection pulmonaire dans la tuberculose humaine et dans la tuberculose spontanée du cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, 127, 1938, p. 661-663.
- Sur la virulence de cicatrices tuberculeuses pulmonaires, de ganglions broncho-médiastinaux et de fragments de poumon sain. *C. R. Soc. Biol.*, 128, 1938, p. 829-833.
- Caractères différentiels des lésions pulmonaires produites chez le lapin par injection intra-testiculaire de bacilles bovins ou humains morts, enrobés dans l'huile de vaseline. *C. R. Soc. Biol.*, 129, 1938, p. 922-924.
- Recherches sur le sort du bacille de Koch chez les sujets cliniquement non tuberculeux. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 62, 1939, p. 361-406.
- Die Saueglingstuberkulose in Lübeck, Berlin, J. Springer 1935.
- SAYÉ (L.). — La tuberculose pulmonaire chez les sujets apparemment sains et la vaccination anti-tuberculeuse. Paris, Masson, 1938.
- SCHEEL (O.). — Primo-infection de l'adolescent et de l'adulte. *Rapport de la 10^e Conférence de l'Union Internationale contre la Tuberculose*, Lisbonne, 1937.
- SCHIRP (K.). — Statistische Mitteilungen ueber phthisische Erkrankungen bei verschieden genauen Sektionsmethoden. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 49, 1921, p. 308-319.
- SCHMIDTMANN et LUBARSCH. — Staubeinatmungskrankheiten der Lunge, in Henke-Lubarsch, *Path. Anatomie*, vol. 3-II.
- SCHMINCKE (A.). — Ueber die Entstehung der Lungenschwindsucht. *Zeit. f. Aertzliche Fortbildung*, 26, 1929, p. 105-110.
- SCHMITZ (E.). — Experimentelle Untersuchungen ueber die Virulenz latenter tuberkuloeser Herde beim Menschen, Rind, und Schwein. *Frankf. Zeitsch. f. Pathol.*, 3, 1909, p. 88-169.
- SCHMOE (F.). — Ueber die Phthise der subpleuralen Lymphknoten. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 71, 1929, p. 449-466.
- SCHRADER (G.). — Untersuchungen zur Frage der latenten Tuberkelbazillen im Ranke'schen Primaerkomplex. *Virchows Archiv*, 269, 1928, p. 356-383.
- SCHUERMANN (P.). — Der Primaerkomplex Ranke's unter den anatomischen Erscheinungsformen der Tuberculose. *Virchows Archiv*, 260, 1926, p. 664-855.
- Zur Frage des Beginns der Lungenphthise. *Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesellsch.*, 1929.
- Zur Frage der Gesetzmaessigkeiten im Ablauf der Tuberculose unter besonderer Beruecksichtigung der Entwicklungslehre Rankes. *Beitr. z. Pathol. Anatomie*, 81, 1929, p. 568-657.
- SCHUR (H.) et PLASCHKES (S.). — Experimentelle Studien zur Pneumothoraxbehandlung. *Zeit. f. Exp. Pathol. und Therap.*, 13, 1913, p. 478.

- SCHWARTZ (Ph.). — Empfindlichkeit und Schwindsucht. Leipzig, Barth, 1935.
- SELTER (H.), FETZER (H.) et WEILAND (P.). — Was geschieht mit den bei immunisierten und normalen Meerschweinchen einverleibten Tuberkelbazillen ? *Zbl. f. Bakteriologie*, Orig. 132, p. 404-413.
- SERGENT (E.). — Les signes de la pleurite du sommet. *Presse Médicale*, 1916, p. 369-371.
- La périlobulite tuberculeuse (Etude radiologique). *Presse Médicale*, 1929, p. 665-666.
- Iconographie radiologique de la périlobulite tuberculeuse. *Presse Médicale*, 1929, p. 697-699.
- Les réveils de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. Paris, Masson, 1933.
- SIEGEN (H.). — Untersuchungen ueber den primaeren tuberkuloesen Komplex unter besonderer Beruecksichtigung der Reinfektion der Lungen. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 63, 1926, p. 143-159.
- SIFFLET (P.). — Les formes abortives de la tuberculose pulmonaire. *Thèse*, Paris, 1935, Arnette, édit.
- SIMON (G.). — Die Tuberkulose der Lungenspitzen. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 67, 1927, p. 467-479.
- Die haematogene Tuberkulose des Kindesalters. *Beitr. z. Klin. d. Tub.*, 81, 1932, p. 194-205.
- SIMON (G.) et REDEKER (F.). — Praktisches Lehrbuch der Kinder-tuberkulose, 1930.
- SIMON (Marie). — Contribution à l'étude de la contagion de la tuberculose pulmonaire chez l'adulte. *Thèse* Paris, 1933.
- SIMON (Marie) et LARGE. — Enquête sur la tuberculose conjugale. *Revue de Médecine*, 1933, p. 408-419.
- SLADDEN (A. F.). — The silicate content of lungs. *The Lancet*, 1933, t. II, p. 123-125.
- STEFKO (W.). — Pathologische Anatomie der Reinfekte und ihre Bedeutung in der Phtiseogenese. *Zeit. f. Tub.*, 72, 1935, p. 81-92.
- TROISIER (J.), DEVELAY (S.) et WEISS-ROUDINESCO (J.). — Sensibilité à la tuberculine provoquée chez le vieillard par le BGG. *Presse Médicale* 1929, p. 137-138.
- TROISIER (J.) et BARIÉTY. — La primo-infection tuberculeuse de l'adulte. *Annales de Médecine*, 36, 1934, I, p. 24-56, II, p. 115-141.
- TROISIER (J.), BARIÉTY et DUGAS. — Tuberculose multiganglionnaire de l'adulte. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, p. 1080-1090.
- Tuberculose multiganglionnaire de l'adulte. Forme abdominale. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1936, p. 1304-1307.
- Rapport au 10^e Congrès de l'Union Internationale contre la tuberculose. Lisbonne, septembre 1937.

- TRIPPIER (R.). — *Traité d'Anatomie Pathologique générale*. Paris, Masson, 1904.
- TOMASZEWSKI. — Histologische Veraenderungen der gesunden und mit Tuberkulose infizierten Lunge unter dem Einfluss des kuenstlichen Pneumothorax. *Beitr. z. Klinik d. Tuberkulose*, 36, 1916.
- UNGERMANN (E.). — Untersuchungen ueber die tuberkulose Infektion der Lymphdruesen im Kindesalter. *Tuberkulose Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamte*, vol. 12, 1912, p. 109-212.
- VERSÉ (M.). — Roentgenlogisches und pathologisch-anatomisches zur Frage der Lungentuberkulose. *Verh. d. Deutsch. Pathol. Gesell.*, p. 178-179, 1929.
- WAITZ. — L'adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse de l'adulte allergique. *Annales de Médecine*, 39, 1936, p. 308-341.
- WANG, CHUNG-YIK. — An experimental study on latent tuberculosis. *The Lancet*, 1916, vol. II, p. 417-419.
- WEBER (A.). — Infektion des Menschen mit den Tuberkelbazillen des Rindes. *Deutsche Med. Wochenschrift.*, 1906, p. 1980-1984.
- WEBER (P.). — La tuberculose primitive au sommet et la conception territoriale de la structure du poumon. *Arch. Méd. Chir. de l'App. respir.*, 1936, p. 429-461.
- WEBER et BAGINSKY. — Untersuchungen ueber das Vorkommen von Tuberkelbazillen in Druesen und Tonsillen von Kindern, welche sich bei der Obduktion als frei von Tuberkulose erwiesen hatten. *Tub. Arbeiten a. d. Kais. Gesundheitsamte*, vol. 7, 1907, p. 102-107.
- WEGELIN (C.). — Ueber den Tuberkelbazillengehalt verkalkter Herde. *Korrespondenz Blatt f. Schweizer Aerzte*, 40, 1910, p. 913-921.
- WEICHSELBAUM et BARTEL. — Zur Frage der Latenz der Tuberkulose. *Wiener Klin. Wochenschrift*, 18, 1905, p. 241-244.
- WEISS (L.). — Ueber den Gehalt kaesig-kreidiger Lymphdruesen an Tuberkelbazillen. *Münch. Med. Wochenschrift*, 1909, p. 443-446.
- WIESE. — Ueber den Sitz des tuberkuloesen Primaerherdes in der Lunge. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 63, 1926, p. 622.
- WELSH. — Reasons for the frequent occurrence of tuberculosis at the apices of the Lung. *Amer. Review of Tuberculosis*, 1924, p. 177-183.
- WILLIS (H. S.). — The early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of guinea-pigs of first infection. *Amer. Review of Tuberculosis*, 11, 1925, p. 427-438.
- The early dissemination of tubercle bacilli after intracutaneous inoculation of immune guinea pigs of reinfection. *Amer. Review of Tuberculosis*, 11, 1925, p. 439-449.

- The waning of cutaneous hypersensitiveness to tuberculine and the relation of tuberculo-immunity to tuberculo-allergy. *Amer. Review of Tuberculosis*, 17, 1928, p. 240-252.
- Pulmonary effect of over three years exposure of guinea pigs to silica dust. *Amer. Review of Tuberculosis*, 17, 1928, p. 253-267.
- WUCHERPFENNIG. — Der Sitz des phtisischen Primaerkomplexes und seine Beziehungen zur tertiären Phtise. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 61, 1925, p. 122-137.
- WURM (H.). — Ueber Spätveränderungen an alten tuberkulösen Primaerkomplexherden und Reinfekten. *Beitr. z. Pathol. Anatomie*, 75, 1926, p. 399-402.
- Ueber die Grenzen der Roentgendiagnostik fuer die Beurteilung der Krankheitsanfaenge bei Lungentuberkulose Erwachsener. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 81, 1932, p. 707-719.
- Verlaufsformen der Lungentuberkulose. *Klin. Wochenschrift*, 1937, p. 41-44.
- ZEISS (B.). — Die Lokalisation der tertiären-tuberkulösen Narben in den Lungen, zugleich ein Beitrag zur Pigmentstreifenfrage. *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 64, 1926, p. 463-469.

TABLE DES MATIERES

<i>Chapitre premier. — VUES GÉNÉRALES SUR LES RÉINFECTIONS TUBERCULEUSES LATENTES DU POUMON</i>	1
<i>Chapitre II. — DONNÉES ANATOMIQUES ACTUELLES SUR LES LÉSIONS DE PRIMO-INFECTION PULMONAIRE</i>	11
I. — <i>Ce que l'on sait</i>	13
A. — <i>L'élément pulmonaire</i>	13
Le nombre	13
Le siège	14
Le volume	16
B. — <i>L'élément ganglionnaire</i>	17
C. — <i>L'histologie</i>	18
II. — <i>Ce que l'on ignore</i>	21
1. — <i>Les primo-infections à minima</i>	22
2. — <i>L'avenir anatomique et bactériologique du complexe primaire</i>	24
3. — <i>La primo-infection bénigne de l'adulte</i>	26
<i>Chapitre III. — COMMENT DISTINGUER UNE LÉSION DE RÉINFECTION D'UNE LÉSION DE PRIMO-INFECTION</i>	31
A. — <i>Ce qui ne permet pas de les distinguer</i>	31
Le siège	31
Le volume	32
L'aspect microscopique. Le problème de l'allergie histologique	32
B. — <i>Ce qui permet de les distinguer</i>	38
La différence d'âge	38
La participation ganglionnaire	38
Données générales	39
Les lymphatiques du poumon	39
Les conditions du diagnostic en pratique	41
Les atypies du comportement ganglionnaire	44

<i>Chapitre IV. — RÉINFECTIONS APICALES ET RÉINFECTIONS NON APICALES</i>	49
A. — Différences entre réinfections apicales et non apicales	50
B. — Définition du terme d'apex	52
<i>Chapitre V. — LES LÉSIONS APICALES MACROSCOPIQUEMENT TUBERCULEUSES</i>	55
I. — Données générales. Fréquence	55
II. — Les tuberculoses discrètes récentes	57
III. — Les lésions tuberculeuses cicatrisées, macroscopiquement certaines	62
<i>Chapitre VI. — LE PROBLÈME DE LA PNEUMONIE ARDOISÉE. ETUDE MORPHOLOGIQUE</i>	69
I. — Etude macroscopique	71
II. — Etude microscopique	72
A. — La pneumonie fibreuse	72
La paroi alvéolaire	73
Le revêtement alvéolaire	73
Le contenu alvéolaire	75
Les bronches	78
Les vaisseaux	79
La plèvre et les cloisons interlobulaires	80
B. — La sclérose conjonctivo-élastique anarchique	82
C. — Les lésions associées de nécrose en voie d'organisation	83
<i>Chapitre VII. — LE PROBLÈME DE LA PNEUMONIE ARDOISÉE. ETIOLOGIE ET PATHOGENIE</i>	87
I. — Considérations étiologiques	87
Les pneumopathies non spécifiques	87
L'anthraxose	87
La silicose	88
La tuberculose	91
II. — Considérations physio-pathologiques	94
1. — La circulation lymphatique de l'extrême sommet.	94
2. — Circulation lymphatique apicale et pneumonie fibreuse	97
III. — <i>Synthèse physio-pathologique et étiologique</i>	102

<i>Chapitre VIII. — LES ENSEIGNEMENTS DE LA PNEUMONIE ARDOISÉE : RÔLE DE LA STASE LYMPHATIQUE EN PATHOLOGIE PULMONAIRE</i>	105
I. — <i>Dans la silicose maladie</i>	106
1. — <i>La pathogénie</i>	106
2. — <i>Le pronostic</i>	112
3. — <i>L'association silicose-tuberculose</i>	113
II. — <i>Dans les tuberculoses du sommet en général</i>	115
Leur fréquence	115
Leur relative bénignité	116
<i>Chapitre IX. — LES RÉINFECTIONS NON APICALES</i>	119
I. — <i>Introduction</i>	119
a) <i>Diagnostic positif. Technique</i>	119
b) <i>Diagnostic différentiel</i>	121
II. — <i>Observations</i>	123
III. — <i>Etude d'ensemble des réinfections non apicales</i>	132
Fréquence	132
Nombre	133
Siège	133
Volume	134
Aspect histologique	134
Quelques points particuliers	137
<i>Chapitre X. — L'ÉTUDE BACTÉRIOLOGIQUE DES LÉSIONS TUBERCULEUSES LATENTES, AINSI QUE DE GANGLIONS ET DE FRAGMENTS DE TISSUS NON TUBERCULEUX</i>	140
I. — <i>Matériel. Techniques. Ensemencement et inoculation comparés</i>	143
II. — <i>Résultats fournis par l'exploration des lésions tuberculeuses</i>	145
Les lésions caséeuses crétacées	146
Les lésions calcifiées	148
Les lésions fibreuses	150
III. — <i>Résultats fournis par l'étude de tissus macroscopiquement sains</i>	151
Foie et rate	152
Poumons	152
Ganglions	153
Recherches personnelles	153
Recherches d'autres auteurs	155
Recherches sur les ganglions d'enfants	155
IV. — <i>Interprétation des résultats obtenus</i>	158

<i>Chapitre XI. — DATE D'APPARITION DES LÉSIONS DE RÉINFEC-</i>	
<i>TION</i>	163
La date d'apparition des réinfections	165
A. — <i>La méthode radiologique</i>	166
B. — <i>La méthode anatomo-pathologique</i>	172
 <i>Chapitre XII. — ORIGINE ENDOGÈNE OU EXOGÈNE DES RÉINFEC-</i>	
<i>TIONS. LES FAITS BACTÉRIOLOGIQUES</i>	177
Les faits bactériologiques	178
a) La stérilisation des lésions tuberculeuses	178
b) Origine des bacilles de ganglions macroscopique-	
ment sains	180
c) Bacilles des ganglions sains et réinfections latentes.	184
 <i>Chapitre XIII. — ORIGINE ENDOGÈNE OU EXOGÈNE DES RÉINFEC-</i>	
<i>TIONS. LES FAITS ANATOMO-PATHOLOGIQUES</i>	189
I. — <i>Historique</i>	189
II. — <i>Les conditions préalables du diagnostic de réinfec-</i>	
<i>tion lympho-ganglionnaire endogène</i>	192
III. — <i>Le tableau macroscopique et microscopique de la</i>	
<i>réinfection ganglionnaire endogène</i>	194
IV. — <i>Le démembrement de la réinfection lympho-gan-</i>	
<i>glionnaire endogène</i>	199
 <i>Chapitre XIV. — ORIGINE ENDOGÈNE OU EXOGÈNE DES RÉINFEC-</i>	
<i>TIONS. LES FAITS EXPÉRIMENTAUX</i>	211
I. — <i>Court rappel des premières recherches sur la surin-</i>	
<i>fection tuberculeuse</i>	213
II. — <i>L'immunité antituberculeuse d'après les recherches</i>	
<i>expérimentales récentes</i>	218
A. — <i>Le mécanisme de l'immunité</i>	218
a) Les bacilles de surinfection au point d'inoculation.	218
b) La dispersion des bacilles de surinfection	219
c) Le sort des bacilles dans les organes profonds	221
B. — <i>Les variations de l'immunité</i>	224
a) Selon la voie d'inoculation	226
b) Selon la dose bacillaire	226
c) Selon le délai entre primo-infection et surinfection.	227
d) Selon la virulence de la souche de primo-infection.	228
e) Selon l'animal d'expérience	231
III. — <i>Enseignements des faits expérimentaux pour la pa-</i>	
<i>thologie humaine</i>	236

A. — Enseignements quant à l'existence et l'allure des lésions de réinfection humaine	236
Leur existence	236
Leur siège	236
Leur volume	237
Leurs caractères histologiques	237
La prise des ganglions satellites	238
B. — Enseignements quant aux rapports des réinfections avec l'allergie. La disparition de l'allergie et sa réapparition	241
La disparition de l'allergie	241
La réapparition de l'allergie	245
Quelques remarques	246
Chapitre XV. — RÉINFECTIONS LATENTES ET PHTISIE	251
a) Les termes et la portée du problème	252
b) Les moyens de résoudre le problème	255
I. — Les faits de passage entre réinfections latentes et phtisie	256
1. — Les faits anatomo-pathologiques	256
2. — Les faits radiologiques	259
3. — Les faits épidémiologiques	262
II. — Interprétation des faits observés. Résistance générale, résistance spécifique et contamination : leur rôle respectif dans la tuberculose	265
III. — Quelques suggestions pratiques. Considérations terminales	273
CONCLUSIONS	277
BIBLIOGRAPHIE	283



IMPRIMERIE SPECIALE
DE
MM. VIGOT Frères



